



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

06 AVRIL 2022

***evolocumab*
REPATHA 140 mg, solution injectable en stylo pré-rempli**

Nouvelles indications

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 1,30 \text{ g/L}$) par un traitement oral maximal toléré, en complément d'un régime alimentaire, et :

- en association à un traitement hypolipémiant optimisé ;
- ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézetimibe.

Avis favorable au remboursement chez les enfants et adolescents âgés de 10 et 11 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM, notamment en cas de traitement hypolipémiant non optimisé.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge chez les patients présentant une HFHe.

Un progrès dans la prise en charge chez les patients présentant une HFHo.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et adolescents de plus 10 ans

Les enfants atteints d'HFHe avec des taux extrêmement élevés de LDL-c doivent recevoir un traitement hypolipémiant le plus précolement possible.

Dans les autres cas, si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines sont recommandées en première intention et sont généralement instaurées à partir de 8 ans. Elles doivent être initiées à la dose la plus faible recommandée qui sera augmentée en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.

En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe est recommandée. Selon les recommandations, la LDL-aphérèse peut être utilisée chez les patients très éloignés des objectifs de cholestérolémie (LDL-c >3 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé. Il est à noter cependant que les LDL-aphérèses sont très peu pratiquées en France.

Place de REPATHA (evolocumab) dans la stratégie thérapeutique :

REPATHA (evolocumab) doit être utilisé en **3^{ème} intention** en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé*, ou en monothérapie uniquement en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe diagnostiquée selon les critères de Wiegman, insuffisamment contrôlée (LDL-c > 1,30 g/L) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré.

REPATHA (evolocumab) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM, notamment en association avec un traitement hypolipémiant non optimisé.

Hypercholestérolémie familiale homozygote chez les enfants de 10 à 11 ans

L'identification précoce de ces enfants et leur prise en charge rapide dans un centre spécialisé est cruciale.

La prise en charge de l'HFHo repose sur la combinaison de mesures hygiéno-diététiques, d'un traitement hypolipémiant précoce et d'aphérèses des lipoprotéines si disponible.

Les statines sont recommandées en première intention. En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe est recommandée.

De plus, la LDL-aphérèse est également recommandée chez les patients HFHo.

Place de REPATHA (evolocumab) dans la stratégie thérapeutique :

REPATHA (evolocumab) doit être utilisé en **3^{ème} intention** en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé*.

* Pour rappel, un traitement hypolipémiant optimisé est défini comme :

- statine à dose maximale tolérée en association à l'ézétimibe si pas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et à l'ézétimibe ;
- statine à dose maximale tolérée seule, en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

► Recommandations particulières

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.

La Commission alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible.

La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de REPATHA (evolocumab) lors de ses prochaines évaluations.

Motif de l'examen	Extensions d'indication pédiatriques
Indications concernées	<p>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte¹ : « Repatha est indiqué [...] chez les patients pédiatriques à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, 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 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. » <p>Hypercholestérolémie familiale homozygote : Repatha est indiqué chez les enfants âgé de 10 et 11 ans*, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.</p> <p>* REPATHA (evolocumab) dispose déjà de l'indication et est remboursé chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans (avis CT du 16 décembre 2015²), il s'agit donc d'une extension de l'indication aux enfants de 10 à 11 ans inclus.</p>
SMR	<p>Hypercholestérolémie familiale hétérozygote : IMPORTANT chez les patients enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée (LDL-c > 130 g/L) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré, en complément d'un régime alimentaire, et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en association à un traitement hypolipémiant optimisé ; - ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe. <p>INSUFFISANT dans les autres situations cliniques de l'AMM, notamment en cas de traitement hypolipémiant non optimisé.</p> <p>Hypercholestérolémie familiale homozygote : IMPORTANT chez les enfants et adolescents âgés de 10 et 11 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.</p>
ASMR	<p>Hypercholestérolémie familiale hétérozygote : Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de REPATHA (evolocumab), en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c à 24 semaines, critère de jugement principal) dans une étude randomisée comparative, avec une quantité d'effet modérée par rapport au placebo, - l'absence de données permettant d'affirmer une optimisation de traitement dans la population incluse de cette étude, ne permettant pas d'exclure une surestimation de l'effet, - l'absence de donnée sur un éventuel effet de l' evolocumab sur la morbi-mortalité chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans, - des incertitudes en termes de tolérance, à moyen et long terme notamment du fait de la durée courte des études, <p>la Commission considère que REPATHA (evolocumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la prise en charge des enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée (LDL-c > 1,30 g/L) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré, en complément d'un régime alimentaire, et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en association à un traitement hypolipémiant optimisé ; - ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM (voir SMR), la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM »

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à REPATHA du 16 décembre 2015

	<p><u>Dans les autres populations de l'indication « Hypercholestérolémie familiale hétérozygote » :</u> Sans objet.</p> <p><u>Hypercholestérolémie familiale homozygote</u></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du profil d'efficacité de l'evolocumab connu chez les enfants à partir de 12 ans avec la démonstration d'efficacité en termes de réduction des paramètres biologiques (réduction du taux de LDL-c) versus placebo, - du profil de tolérance dans cette population pédiatrique cohérent à celui connu du médicament chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans dans cette indication et acceptable, - du besoin à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées, à instaurer le plus précocement possible dans cette maladie sévère d'évolution précoce et rapide, mais au regard de : - l'absence de démonstration d'un effet de l'evolocumab sur la morbi-mortalité chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans, - des incertitudes en termes de tolérance à moyen et long terme dans cette population, <p>la Commission considère que REPATHA (evolocumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) à la prise en charge des enfants de 10 ans à 11 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.</p>
ISP	REPATHA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :</u></p> <p><u>Dans le périmètre du remboursement :</u> REPATHA (evolocumab) doit être utilisé en 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé*, ou en monothérapie uniquement en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe diagnostiquée selon les critères de Wiegman, insuffisamment contrôlée (LDL-c > 1,30 g/L) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré.</p> <p><u>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</u> REPATHA (evolocumab) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM, notamment en association avec un traitement hypolipémiant non optimisé.</p> <p><u>Hypercholestérolémie familiale homozygote :</u></p> <p>REPATHA (evolocumab) doit être utilisé en 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé*.</p> <p>*Pour rappel, un traitement hypolipémiant optimisé est défini comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - statine à dose maximale tolérée en association à l'ézétimibe si pas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et à l'ézétimibe ; - statine à dose maximale tolérée seule, en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ; - ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.
Population cible	<p><u>Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :</u></p> <p>La population cible de REPATHA (evolocumab) chez les patients âgés de 10 à 17 ans inclus présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée (LDL-c > 130 g/L) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré, et en association à un traitement hypolipémiant optimisé ; ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe, est estimée au maximum à 9 100 patients supplémentaires.</p> <p><u>Hypercholestérolémie familiale homozygote :</u></p>

	<p>La population cible de REPATHA (evolocumab) chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 11 ans inclus présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en association à d'autres thérapies hypolipémiantes est estimée au maximum à 5 patients supplémentaires.</p>
Recommandations	<p>La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.</p> <p>La Commission alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible.</p> <p>La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de REPATHA (evolocumab) lors de ses prochaines évaluations.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de REPATHA (evolocumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans des extensions d'indication pédiatriques.

REPATHA (evolocumab) a obtenu le 26/11/2021 les extensions pédiatriques suivantes :

- **chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans** présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), en complément d'un régime alimentaire :
 - o 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,
 - o seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.
- **chez les enfants âgés de 10 et 11 ans**, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Le laboratoire demande l'inscription :

- Dans un périmètre restreint chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe insuffisamment contrôlée malgré un traitement optimisé, en complément d'un régime alimentaire, uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé.
- Chez les enfants et adolescents âgés de 10 et 11 ans, présentant une HFHo en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM obtenue le 26/11/2021.

Pour rappel, la Commission avait octroyé à REPATHA (evolocumab) dans ses avis du 16 décembre 2015³, du 5 septembre 2018⁴ et du 8 décembre 2021⁵ :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie héréditaire homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipidémiantes.
- Un SMR important et une absence d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes présentant une **hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), à très haut risque cardiovasculaire**, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse :
 - o En association à un traitement hypolipémiant optimisé ;
 - o ou seul en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézetimibe.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à REPATHA du 16 décembre 2015

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à REPATHA du 5 septembre 2018

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à REPATHA du 8 décembre 2021

02 INDICATIONS

L'AMM inclut désormais ces indications faisant l'objet de la présente évaluation :

- les enfants et adolescents **à partir de 10 ans** présentant une hypercholestérolémie familiale **hétérozygote** (HFHe), en complément d'un régime alimentaire :
 - o 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,
 - o seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.
- les enfants et adolescents **âgés de 10 et 11 ans**, présentant une hypercholestérolémie familiale **homozygote** (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Pour rappel les indications de REPATHA (evolocumab) sont les suivantes :

« Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte »

REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et chez les patients pédiatriques à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément d'un régime alimentaire :

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

Hypercholestérolémie familiale homozygote

REPATHA est indiqué chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

REPATHA est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. »

03 POSOLOGIE

« Avant de débuter le traitement par evolocumab, les causes secondaires d'hyperlipidémie ou de dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues.

Posologie

Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote)

Adultes et patients pédiatriques (à partir de 10 ans)

La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes.

Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans
HAS - Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation

7/45

Avis version définitive

La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse.

[...]

Populations spéciales

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Repatha n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ou chez les patients pédiatriques présentant d'autres types d'hyperlipidémie. »

Pour plus de précisions concernant les populations spéciales et le mode d'administration, voir la rubrique 4.2 du RCP.

04 BESOIN MEDICAL

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un trouble héréditaire du métabolisme des lipoprotéines, de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c entraînant à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

Les hypercholestérolémies familiales sont des maladies métaboliques génétiques dues à des mutations bi- (HFHo) ou mono-alléliques (HFHe) sur les gènes LDLR (90% des cas de mutations), APOB ou PCSK9 contrôlant la production, la structure ou la reconnaissance des récepteurs au LDL. Ainsi, la quantité des récepteurs LDL fonctionnelle ayant pour rôle de capter le LDL-c dans le sang est diminuée, augmentant le taux de LDL-c.

Selon les recommandations européennes de 2019⁶, le diagnostic de l'HF chez les enfants est évoqué devant des concentrations élevées de LDL-c, la notion de parents porteurs d'une HF, la présence d'accidents vasculaires familiaux précoces, la présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) et/ou de tests génétiques positifs.

Chez les enfants ayant des antécédents familiaux de cholestérol élevé ou de coronaropathie prématurée, le seuil de diagnostic peut être fixé à 1,60 g/L (4,0 mmol/L). Lorsqu'un des parents a une anomalie génétique connue, le seuil de diagnostic pour l'enfant peut être fixé à 1,30 g/L (3,5 mmol/L).

En pratique, chez l'enfant et l'adolescent, l'hypercholestérolémie familiale est principalement diagnostiquée sur la base de critères cliniques adaptés à la population pédiatrique, tels que les critères de Wiegman⁷ qui sont les plus utilisés en France.

Les recommandations suggèrent qu'un traitement précoce peut réduire le taux de LDL-c, améliorer la fonction endothéliale, atténuer considérablement le développement de l'athérosclérose et améliorer les résultats coronaires.

Chez les enfants âgés de plus de 10 ans, l'objectif est d'atteindre une valeur de LDL-c < 1,30 g/L (<3,5 mmol), alors que chez les enfants plus jeunes, l'objectif est d'obtenir une réduction d'au moins 50 % par rapport à la valeur avant traitement.

⁶ F Mach et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal (2020) 41, 111-188

⁷ Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36:2425-2437.

► Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) est la forme la plus fréquente d'hypercholestérolémie familiale, sa prévalence a récemment été réévaluée à 1/250⁶.

L'HFHe est un facteur de risque cardiovasculaire avec une pathogénie qui débute dans l'enfance et des accidents vasculaires ischémiques qui surviennent à l'âge adulte.

Les enfants atteints d'HFHe avec des taux extrêmement élevés de LDL-c ($\geq 4,00$ g/L) doivent recevoir un traitement hypolipémiant le plus précoce possible.

Dans les autres cas, si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines sont recommandées en première intention et sont généralement instaurées à partir de 8 ans. Elles doivent être initiées à la dose la plus faible recommandée et être augmentées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient⁸.

En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe ou la cholestyramine (séquestrant biliaire) est recommandée⁹. Il est à noter cependant que pour des raisons de tolérance digestive très médiocre, la cholestyramine n'est quasiment plus utilisée.

Selon les recommandations, la LDL-aphérèse peut être utilisée chez les patients très éloignés des objectifs de cholestérolémie malgré un traitement hypolipémiant optimisé. Cependant, en France, cette thérapie lourde n'est prise en charge que chez les patients avec LDL-c >3 g/l en prévention primaire. En France, selon les données de la cohorte REFERCHOL (non publiée)¹⁰ transmises par le laboratoire, aucun des 674 patients enfants et adolescents présentant une HFHe de cette cohorte, n'est traité par LDL-aphérèse.

Selon les données de cette cohorte, il est estimé qu'environ 34,3 % des enfants et adolescents ayant une HFHe n'atteignent pas l'objectif de LDL-c fixé à 1,30 g/l avec une statine en association à l'ézétimibe.

Selon l'avis d'experts, un faible nombre d'enfants et d'adolescents présente une contre-indication aux statines. Chez les patients ayant une contre-indication aux statines, un traitement par ézétimibe peut être instauré d'emblée.

Conclusion sur la couverture du besoin chez les enfants HFHe âgés de 10 à 17 ans :

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les autres thérapies hypolipémiantes. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans cette pathologie lente et évolutive chez les patients non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé (bien conduit, à dose maximale), en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à ceux-ci.

► Hypercholestérolémie familiale homozygote

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une forme très rare (prévalence estimée entre 1/160 000 et 1/320 000) et sévère, qui est caractérisée par la présence, dès l'enfance, de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes étendus cutanés et/ou tendineux), de manifestations athéromateuses prématurées et d'un taux de LDL-c > 500 mg/dL (>13 mmol/L).

Le risque de survenue de maladie cardiovasculaire et d'événement coronaire prématuro est élevé, la plupart des patients avec HFHo auront un accident coronaire avant l'âge de 20 ans en l'absence de traitement. L'identification précoce de ces enfants et leurs prises en charge rapide dans un centre spécialisé est cruciale⁶.

La prise en charge de l'HFHo repose sur la combinaison de mesures hygiéno-diététiques, d'un traitement hypolipémiant précoce et d'aphérèses des lipoprotéines si disponible.

⁸ L.Catapano et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias - European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058

⁹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à EZETROL du 20 avril 2016

¹⁰ A.Vimont. feb 2022- Patient characteristics and management of pediatric patients with familial hypercholesterolemia: an analysis of the French FH Registry REFERCHOL

Les statines sont recommandées en première intention. En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe ou la cholestyramine est recommandée. Il est à noter cependant que pour des raisons de tolérance digestive très médiocre, la cholestyramine n'est quasiment plus utilisée¹¹.

De plus, la LDL-aphérèse est également recommandée chez les patients HFHo¹². En France, selon les données de la cohorte REFERCHOL (non publiée) transmises par le laboratoire, 4 des 33 patients enfants et adolescents ayant une HFHo de cette cohorte, sont traités par LDL-aphérèse.

Conclusion sur la couverture du besoin chez les enfants HFHo âgés de 10 à 11 ans :

Le besoin médical est actuellement insuffisamment couvert par les autres thérapies hypolipémiantes. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, et bien tolérés à instaurer le plus précocement possible dans cette pathologie lente et évolutive chez les patients non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé (bien conduit, à dose maximale), en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à ceux-ci.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de REPATHA (evolocumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés :

- chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe, en complément d'un régime alimentaire :
 - o 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,
 - o seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.
- chez les enfants et adolescents de 10 et 11 ans, présentant une HFHo en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

05.1 Médicaments

L'ézétimibe (EZETROL), de classe pharmacologique différente, peut être utilisé :

- en association à une statine ou en monothérapie chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe.
- en association à une statine ou en monothérapie chez les enfants et adolescents présentant une HFHo.

A noter que le LOJUXTA (lomitapide) a obtenu un SMR important en 2014¹³, en association aux autres médicaments hypolipémiant chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlés par ces traitements hypolipémiant utilisés à doses maximales associés ou non à des aphérèses. Cependant, ce traitement n'a pas l'AMM chez les enfants et adolescents.

¹¹ M.Cuchel. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society - European Heart Journal (2014) 35, 2146–2157

¹² Marina Cuchel et al, Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal (2014)35, 2146–2157

¹³ HAS - Avis de la CT sur l'inscription du LOXJUTA le 8 janvier 2014 et sa réévaluation le 1^{er} juillet 2015.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
EZETROL (ezétimibe) MSD et ses génériques	<p><u>Hypercholestérolémie primaire</u> 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><u>Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)</u> EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple : aphérèse des LDL).</p>	<p>20 décembre 2019 (RI)</p> <p>20 avril 2016 (Modification des conditions d'inscription)</p>	<p>Important</p> <p>Important</p>	<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> <p>HFHo, en association avec une statine : ASMR III par rapport à la colestyramine.</p> <p>En cas de sitostérolémie homozygote : ASMR II.</p>	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées chez certains patients avec une HF, en association aux médicaments hypolipémiants. Les indications de LDL-aphérèse selon les recommandations de la NSFA¹⁴ 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.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de REPATHA (evolocumab) sont :

- **dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission : les LDL-aphérèses chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe mais très peu pratiquées en France et chez les enfants et adolescents de 10 et 11 ans, présentant une HFHo, en association à un traitement hypolipémiant optimisé.**
- **dans le périmètre de remboursement non retenu : EZETROL (ezétimibe).**

¹⁴ 2 Farnier M 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

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité REPATHA (evolocumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable pour les patients HFHo et plus large pour les patients HFHe.

Le libellé d'AMM aux Etats-Unis est :

- « As an adjunct to diet and other LDL-C-lowering therapies in pediatric patients aged 10 years and older with HeFH, to reduce LDL-C.»
- As an adjunct to other LDL-C-lowering therapies in adults and pediatric patients aged 10 years and older with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH), to reduce LDL-C.»

► Prise en charge

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

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

07 RAPPEL DES PRÉCEDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16/12/2015 (Inscription)
Indication	<p>« <u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u></p> <p>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 :</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 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. <p><u>Hypercholestérolémie familiale homozygote</u></p> <p>REPATHA est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.</p> <p>L'effet de REPATHA sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »</p>
SMR (libellé)	<p>Dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ou les dyslipidémies mixtes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</p> <p>Dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes, le service médical rendu est <u>important</u>.</p>

ASMR (libellé)	L'ajout de REPATHA® à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphérèses, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).
Place 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 aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).
Etudes demandées	La Commission réévaluera ce médicament notamment sur la base des résultats de l'étude de morbi-mortalité (Fourier).

Date de l'avis (motif de la demande)	05/09/2018 (Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données et extension d'indication)
Indication	<p>« <u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u></p> <p>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 :</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 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. <p><u>Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie</u></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. <p>Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-c, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. »</p>
SMR (libellé)	<p>La Commission considère que le service médical rendu par REPATHA est important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients inclus dans l'étude FOURIER à savoir 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 ($LDL-c \geq 0,7 \text{ g/L}$) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée ; - Patients inclus dans l'étude REPATHA APHERESIS à savoir les patients adultes présentant une HFHo, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse. <p>Le service médical rendu 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 », incluant notamment REPATHA en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, ou - Les patients en prévention primaire, ou - Les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou <p>Les patients ne recevant pas un traitement optimisé par hypolipémiant.</p>
ASMR (libellé)	<p><u>Dans les hypercholestérolémies primaires (hétérozygotes familiales et non familiales) ou dyslipidémies mixtes, en association à un traitement hypolipémiant optimisé :</u></p> <p>Prenant en compte dans l'étude FOURIER :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La démonstration de la supériorité de REPATHA en association à une statine versus statine seule en termes de réduction des paramètres biologiques (taux de LDL-c) et de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné de morbi-mortalité) dans une population sélectionnée, - La faible quantité d'effet observée sur le critère combinant les décès cardiovasculaires, les IDM et les AVC (différence absolue de 1,43%), - Les incertitudes sur la quantité d'effet et la transposabilité des résultats, au regard du faible pourcentage de patients traités à des doses maximales de statines (29%), - L'absence de bénéfice démontré sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale, - La courte durée de suivi des patients dans l'étude FOURIER (2,2 ans), la Commission considère que l'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la prise en charge des patients adultes, 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 ($LDL-c \geq 0,7 \text{ g/L}$) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée. <p><u>Dans les hypercholestérolémies hétérozygotes familiales sévères nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses :</u></p> <p>Prenant en compte dans l'étude REPATHA APHERESIS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La démonstration de la supériorité de REPATHA en association à un traitement hypolipémiant versus des LDL-aphérèses programmées associées à une thérapie hypolipémiante, en termes de réduction des paramètres biologiques (taux de LDL-c) et de réduction du recours à des aphérèses, chez des patients en LDL-aphérèses, - L'absence de bénéfice démontré sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans cette population, <p>La Commission considère que l'ajout de REPATHA à un traitement hypolipémiant optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la prise en charge des patients adultes présentant une hypercholestérolémie hétérozygote familiale, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.</p> <p>Dans les autres situations (cf. SMR insuffisant) :</p> <p>Sans objet</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>REPATHA, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé, peut être proposé pour la prévention des événements cardiovasculaires uniquement aux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes à très haut risque cardiovasculaire 1 , avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (préventions secondaire) et non contrôlés ($LDL-c \geq 0,7 \text{ g/L}$) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée. En l'absence de comparaison à l'ézétimibe, REPATHA® doit être utilisé uniquement en 3^{ème} intention.

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé, et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèses. <p>Il est à noter que peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (5% à 10%) ; ainsi, la place de l'evolocumab ne peut être établie dans cette population.</p> <p>Dans les autres situations, faute de donnée clinique, REPATHA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	08/12/2021 Réévaluation du SMR à la demande de la Commission
Indication	<p><u>Indication de l'AMM :</u></p> <p><u>Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte</u></p> <p>REPATHA (evolocumab) est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</p> <p><u>Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie</u></p> <p>REPATHA (evolocumab) 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, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.</p> <p><u>Périmètre de l'indication concernés par la demande de réévaluation</u></p> <p>La demande de réévaluation concerne uniquement les patients adultes ayant une contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe, et présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse - une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés ($LDL-c \geq 0,7 \text{ g/L}$)
SMR (libellé)	<p>IMPORTANT en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - 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 ($LDL-c \geq 0,7 \text{ g/L}$) <p>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 (libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'efficacité de REPATHA (evolocumab), en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) chez des patients adultes intolérants ou contre-indiqués aux statines (études GAUSS, GAUSS 2 et GAUSS 3) et/ou à l'ézétimibe, - mais au regard de l'absence de données permettant de démontrer un bénéfice sur la morbi-mortalité chez les patients avec une intolérance ou une contre-indication aux statines et/ou à l'ézétimibe <p>la Commission considère que REPATHA (evolocumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, chez :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - 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 - 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 ($LDL-c \geq 0,7 \text{ g/L}$) <p>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>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, REPATHA (evolocumab) doit être utilisé, chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - 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 ($LDL-c \geq 0,7 \text{ g/L}$) <p>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>Pour rappel, le traitement hypolipémiant optimisé pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est donc défini de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - statine à dose maximale tolérée, seule en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ; - l'ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de l'extension d'indication pédiatrique de REPATHA (evolocumab) chez les patients âgés de 10 à 17 ans inclus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) et chez les patients âgés de 10 à 11 ans inclus présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) repose sur deux études cliniques :

- L'**étude HAUSER-RCT**, étude de phase III, multicentrique, randomisée, comparative versus placebo, en double-aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'evolocumab en termes de réduction des taux de LDL-c après 24 semaines de traitement par rapport à un placebo, **chez des patients âgés de 10 à 17 ans présentant une HFHe**, suivant un régime alimentaire pauvre en graisses et sous un traitement hypolipémiant.
- L'**étude HAUSER-OLE**, étude de suivi en ouvert **chez les patients présentant une HFHe issus de l'étude HAUSER-RCT et chez des patients présentant une HFHo inclus de novo**. L'objectif de cette étude était d'évaluer la tolérance de l'evolocumab en association à un traitement hypolipémiant, après 80 semaines de traitement chez des patients âgés de 10 à 17 ans (voir rubrique 8.3.2).
Compte tenu du faible niveau de preuve des données d'efficacité dans cette étude (critère de jugement secondaire non hiérarchisé), les résultats n'ont pas été détaillés.

Les données déjà évaluées par la Commission chez l'adulte et l'adolescent sont rappelées.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la Commission

► Avis de la Commission de la transparence du 16 décembre 2015¹⁵

Les données spécifiques aux patients présentant une **hypercholestérolémie familiale** reposaient sur 3 études cliniques :

- l'**étude RHUTERFORD-2**, de phase III, comparative, randomisée en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des deux posologies de REPATHA (140 mg toutes les deux semaines (QS2) et 420 mg une fois par mois (QM)) par rapport au placebo après 12 semaines chez 329 patients adultes avec **hypercholestérolémie familiale hétérozygote traités par doses stables de statines**. À l'inclusion, la moyenne d'âge était de 51 ans.
Une réduction significative des taux de LDL-c après 12 semaines a été observée dans les groupes evolocumab versus placebo :
 - o -60,77 % (1,51) dans le groupe evolocumab Q2S versus -1,32% (3,10), différence de 59,23 % (2,98), p<0,001 ; et
 - o -56,29 % (2,14) dans le groupe evolocumab QM versus +4,76% (3,74), différence de 61,27% (3,91), p<0,001 ;
- l'**étude TESLA**, phase II/III, comparative, randomisée en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de REPATHA (420 mg une fois par mois) par rapport au placebo après 12 semaines chez 49 patients **adolescents âgés de 12 à 80 ans avec une hypercholestérolémie familiale homozygote**. À l'inclusion, la moyenne d'âge était de 31 ans.
Une réduction significative des taux de LDL-c après 12 semaines a été observée dans le groupe evolocumab QM versus placebo QM : -23,09 % (3,83) versus +9,02% (5,23), différence de réduction de 32,12 % (6,42), p< 0,001.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à REPATHA du 16 décembre 2015.

► Avis du 5 septembre 2018¹⁶

La CT a réévalué REPATHA (evolocumab) chez les patients adultes présentant une **hypercholestérolémie familiale hétérozygote** sur la base de l'étude **REPATHA APHERESIS** ; l'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de l'evolocumab versus des LDL-aphérèses programmées sur le recours à des séances d'aphérèses conditionnelles chez des **patients avec une HFHe** et traités par LDL-aphérèses en raison d'un taux de LDL-c non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé. Un nombre significativement plus important de patients traités par evolocumab + traitement hypolipémiant optimisé (statine ± 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 ± ézétimibe) : 84,2% versus 10,0%, soit une différence absolue de 74,2% (IC95% [44,6 ; 86,8] ; p < 0,0001).

► Avis du 8 décembre 2021¹⁷

Compte tenu de l'impasse thérapeutique dans laquelle se trouvent les patients adultes intolérants ou avec une contre-indication aux statines et/ou ézétimibe, la CT a réévalué REPATHA (evolocumab) dans cette sous population sur la base de :

- L'étude de phase II GAUSS, randomisée, en double aveugle, comparative, a inclus 160 patients avec une hypercholestérolémie, intolérants aux statines et n'atteignant pas les objectifs de LDL-c, selon les critères du ATP III du NCEP. La diminution moyenne du LDL-c à la semaine 12 était de -52,03 % dans le groupe evolocumab 420 mg, de -63,33 % dans le groupe evolocumab/ézétimibe et de -16,06 % dans le groupe placebo/ézétimibe soit une différence statistiquement significative de -35,94 % (IC95% [-44,08 ; -27,80], p<0,0001) entre le groupe evolocumab 420 mg et le groupe placebo ézétimibe.
- La phase B de l'étude de phase III GAUSS-3, randomisée, en double aveugle, comparative a inclus 218 patients avec une hypercholestérolémie, intolérants aux statines et n'atteignant pas les objectifs de LDL-c, selon les critères du ATP III du NCEP. La diminution de LDL-c à la 24^{ème} semaine par rapport à l'inclusion était de -52,98 mg/dl dans le groupe evolocumab et de -16,79 mg/dl dans le groupe ézétimibe soit une variation de -52,76 % dans le groupe evolocumab et de -16,69 % dans le groupe ézétimibe correspondant à une différence statistiquement significative de -36,07 % (IC95% = [-41,07 ; -31,08], p<0 ,0001). La diminution de LDL-c selon la moyenne des valeurs des semaines 22 et 24 par rapport à l'inclusion était de -54,73 mg/dl dans le groupe evolocumab et de -17,58 mg/dl dans le groupe ézétimibe soit une variation de -54,50 % dans le groupe evolocumab et de -16,70 % dans le groupe ézétimibe correspondant à une différence statistiquement significative de -37,79 % (IC95% = [-42,31 ; -33,28], p<0 ,0001).

¹⁶ HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence relatif à REPATHA du 5 septembre 2018.

¹⁷ HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence relatif à REPATHA du 8 décembre 2021.

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité

8.1.2.1 Étude HAUSER-RCT chez des patients une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Référence	Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-c) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HAUSER-RCT)¹⁸
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02392559
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'evolocumab par rapport à un placebo, en association à un traitement hypolipémiant standard en termes de réduction des taux de LDL-c après 24 semaines de traitement, chez des patients âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe).
Type de l'étude	Étude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, comparative versus placebo, en double-aveugle, en groupe parallèle, stratifiée à la randomisation sur le taux de LDL-c à l'inclusion (<1,60 g/L [4,1 mmol/L] vs ≥1,60 g/L) et l'âge (<14 ans vs ≥14 ans).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1ère patient inclus) : 24/03/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 25/02/2020 Étude conduite dans 47 centres répartis dans 23 pays.
Principaux critères d'inclusion	Les principaux critères d'inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Patients de sexe masculin ou féminin âgés de ≥ 10 à ≤ 17 ans à la date de randomisation. - Patients pour lesquels un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote a été posé selon les critères de diagnostic en vigueur (critères de Simon Broome, du Dutch Lipid Clinic Network¹⁹, score MEDPED) ou confirmé par un test génétique. - Patients sous statine avec une dose stable pendant au moins les 4 semaines précédant le dosage du LDL-c lors de la sélection et qui, selon l'investigateur ne nécessitait pas d'être augmenté (à dose optimisée). - Patients suivant un régime alimentaire pauvre en graisses et si un autre traitement hypolipémiant avait été prescrit (ézétimibe, chélateur d'acide biliaire, acides gras omega-3 ou niacine), ce dernier ne devait pas avoir été modifié durant les 4 semaines précédant le dosage du LDL-c lors de la sélection ; les fibrates ne devaient pas avoir été changés durant les 6 semaines précédant la sélection. - Taux de LDL-c à jeun ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/L) lors de la sélection. - Taux de triglycérides à jeun ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/L) lors de la sélection
Principaux critères de non inclusion	Les principaux critères de non-inclusion étaient : <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. - Patients traités par aphérèse des lipides dans les 12 semaines précédant la sélection. - Diabète de type 1 ou diabète de type 2 récemment diagnostiqué (dans les 3 mois précédant la randomisation), ou diabète de type 2 mal contrôlé (HbA1c > 8,5%) ou intolérance au glucose nouvellement diagnostiquée (dans les 3 mois précédant la randomisation). - Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie non traitée ou insuffisamment traitée telles que définies par un taux de thyréostimuline (TSH) <1,0 fois la limite inférieure de la normale (LIN) ou >1,5 x la limite supérieure de la normale (LSN) et des taux de thyroxine libre (T4) en dehors des valeurs normales lors de la sélection.

¹⁸ Santos RD, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:1317-27.

¹⁹ Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) : Il s'agit d'un score diagnostic basé sur des critères d'antécédents du patient et familiaux de maladies cardiovasculaires, du taux de LDL-c et signes physiques tels que la présence de xanthomes tendineux ou d'arc cornéens. Le score catégorise le patient selon la probabilité de diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale.

	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale modérée à sévère, définie comme un débit de filtration glomérulaire (DFG) <30 ml/min/1,73m² lors de la sélection et confirmé par un nouveau dosage à au moins une semaine d'écart. - Maladie hépatique ou dysfonction hépatique active, définis comme un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) >2 fois la LSN lors de la sélection et confirmés par un nouveau dosage à au moins une semaine d'écart. - Taux de créatine kinase >3 fois la LSN lors de la sélection et confirmé par un nouveau dosage à au moins une semaine d'écart. - Infection active connue ou dysfonctionnement hématologique, rénal, métabolique, gastro-intestinal ou endocrinien. - Traitement par une molécule inhibitrice de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) tels que anacetrapib, dalctrapib ou evacetrapib dans les 12 derniers mois, ou traitement par mipomersen ou lomitapide dans les 5 mois précédent la sélection. - Traitement préalable par evolocumab ou un autre inhibiteur de PCSK9. - Participation actuelle ou dans les 30 derniers jours à une autre étude. - Femme enceinte ou allaitante.
	<p>La durée maximale de l'étude a été de 32 semaines, soit 8 mois. L'étude était divisée en 2 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase d'inclusion - Phase de traitement en double aveugle : <ul style="list-style-type: none"> o L'administration du traitement de l'étude a été réalisée toutes les 4 semaines, la dernière administration ayant eu lieu à la semaine 20. o Les visites ont eu lieu aux semaines 4, 12, 20, 22 et 24 (fin de l'étude). Lorsqu'il n'était pas possible de réaliser la visite de suivi à la date spécifiée au protocole, celle-ci pouvait avoir lieu ± 3 jours après la date prévue au protocole. Si une visite était manquée ou avait lieu tardivement, les visites suivantes devaient reprendre selon le calendrier de visite prévu à l'origine. o Les patients devaient être à jeun depuis au moins 9h avant de se rendre à la visite. Si ce n'était pas le cas, toutes les analyses ne nécessitant pas que le patient soit à jeun étaient réalisées et une nouvelle visite était programmée ultérieurement afin de réaliser les analyses nécessitant une phase de jeûne. o Les patients qui ont interrompu le traitement de l'étude n'ont pas arrêté l'étude. o Les patients qui ont terminé l'étude ont eu la possibilité de participer à l'étude d'extension.
Schéma de l'étude	<p>Figure 1 : Étude HAUSER-RCT - Schéma de l'étude</p>

Source : CSR de l'étude HAUSER-RCT – Figure 8-1 p. 36

	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe Evolocumab : evolocumab 420 mg soit 3 injections de 140 mg administrées par voie sous-cutanée - Groupe Placebo : placebo soit 3 injections de 140 mg administrées par voie sous-cutanée <p>La randomisation a été stratifiée sur le LDL-c (<160 mg/dl [4,1 mmol/L] vs ≥160 mg/dl) à la sélection et sur l'âge (<14 ans vs ≥ 14 ans).</p> <p>La durée du traitement a été de 24 semaines.</p> <p>Aucun ajustement de dose n'a été réalisé. Si un patient ne tolérait pas la dose administrée du traitement étudié, il interrompait le traitement mais poursuivait l'étude jusqu'à la fin.</p> <p>Un intervalle de 7 jours a été respecté entre deux administrations du traitement de l'étude. Si un patient manquait une dose du traitement étudié, il recevait la dose suivante à la date prévue au protocole et poursuivait l'étude jusqu'à la fin.</p> <p>Traitements concomitants :</p> <p>Tous les traitements concomitants devaient être recueillis depuis le début jusqu'à la fin de l'étude, y compris les médicaments pris au moment du recrutement. Cela inclut tous les médicaments régulant les lipides (par exemple, statine, ézétimibe, fibrates, inhibiteurs de l'absorption du cholestérol et séquestrants des acides biliaires). Les données concernant ces derniers (nom, indication, posologie) devaient être renseignées du début à la fin de l'étude.</p> <p>Les traitements non autorisés pendant la durée de l'étude étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aphérèse des lipides. - Inhibiteur de PCSK9 ou traitement expérimental. - Mimopersan ou lomitapide. - Levure de riz rouge. - Médicaments qui affectent de manière significative le métabolisme des lipides (par exemple, cyclosporine systémique, stéroïdes systémiques [IV, IM ou voie orale, l'hormonothérapie substitutive a été autorisée], les dérivés de la vitamine A et du rétinol utilisé comme traitement dermatologique [par exemple, Accutane, la vitamine A dans le cadre d'une préparation multivitaminée a été autorisée]). - Amphétamines ou dérivés d'amphétamines prescrits et médicaments pour la perte de poids. - Tout traitement hypolipémiant ayant débuté après l'inclusion. <p>Les motifs d'arrêt du traitement étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La volonté du patient. - La décision du promoteur. - Un problème de sécurité (événement indésirable, le non-respect de la contraception, grossesse, allaitement et/ou exigences du protocole). - Le décès du patient. - La perte de vue. <p>Les motifs d'arrêts de l'étude étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La décision du promoteur. - Le retrait du consentement. - Le décès du patient. - La perte de vue.
Critère de jugement principal	Le pourcentage de variation des taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.
Critères de jugement secondaires	<p>Les critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le pourcentage de variation des taux de LDL-c de la moyenne des valeurs des semaines 22 et 24 par rapport à l'inclusion. 2. La variation des taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. 3. Le pourcentage de variation à la semaine 24 par rapport à l'inclusion du non-HDL-c, de l'Apo B, du rapport cholestérol total/HDL-c, du rapport Apo B/apo A1. <p>Autres critères de jugement exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'incidence d'événements indésirables apparus sous traitement.

	<ul style="list-style-type: none"> - Les valeurs de laboratoire de sécurité et les signes vitaux à chaque évaluation prévue. - L'incidence de la formation d'anticorps anti-evolocumab (de liaison et de neutralisation). - Le pourcentage de variation à la semaine 24 par rapport à l'inclusion des taux de cholestérol total, du VLDL-c, du HDL-c, de l'ApoA1, des triglycérides et de la Lp(a). - Le pourcentage de variation de la moyenne des valeurs aux semaines 22 et 24 par rapport à l'inclusion des taux de non-HDL-c, de l'ApoB, du cholestérol total, du VLDL-c, du HDL-c, de l'ApoA1, des triglycérides et de la Lp(a) et des ratios cholestérol total/HDL-c et ApoB/ApoA1.
Taille de l'échantillon	<p>En supposant que le traitement réduirait de 40% le taux de LDL-c avec un écart-type de 20% et que 20% des patients arrêteraient le traitement de l'étude au cours de celle-ci, avec une puissance de 99% et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 150 patients avec 100 patients randomisés pour recevoir l'evolocumab 420 mg SC et 50 patients randomisés pour recevoir le placebo SC.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal :</u> Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle linéaire de mesures répétées. Le modèle comprenait des termes pour le groupe de traitement, le facteur de stratification, la visite programmée et l'interaction du traitement avec la visite programmée. Les données manquantes n'ont pas été imputées au modèle de mesures répétées.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires :</u> Les critères de jugement secondaires ont été analysés à l'aide d'un modèle similaire à celui utilisé pour le critère de jugement principal, à savoir le modèle linéaire à mesures répétées. Un ajustement sur la multiplicité a été réalisé (critères hiérarchisés).</p> <p><u>Analyse des autres critères de jugement :</u> Aucun ajustement sur la multiplicité n'a été réalisé, non détaillés dans l'avis.</p> <p><u>Analyse de co-variables et analyses en sous-groupes :</u> Des analyses de co-variables et des analyses en sous-groupes (pré-spécifié dans le protocole) sur les critères de jugement principaux ont été réalisées selon les co-variables de références suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'âge (< 14 ans vs ≥ 14 ans) - Le genre - Le taux de LDL-c (< 160 mg/dl [4,1 mmol/L] vs ≥ 160 mg/dl) - Le taux de PCSK9 (< valeur médiane à l'inclusion, ≥ valeur médiane à l'inclusion) <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population « Full Analysis Set » (FAS) ou ITT modifiée</u> : tous les patients randomisés et ayant reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité et de tolérance. Pour l'analyse d'efficacité, les patients ont été regroupés en fonction de l'affectation de leur groupe de traitement randomisé. Pour l'analyse de tolérance, les patients étaient également regroupés en fonction de l'affectation de leur groupe de traitement randomisé, à une exception près : si un patient recevait un traitement différent de celui qui lui avait été assigné suite à la randomisation, il intégrait le groupe du traitement qu'il avait reçu. - <u>Population d'analyse globale (CAS ou « Completer Analysis Set »)</u> : patients de la population FAS ayant suivi le schéma de traitement prévu par le protocole et pour lesquels des valeurs concernant le critère de jugement principal ont été rapportées.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 158 patients ont été inclus dans l'étude dont 105 patients dans le groupe evolocumab et 53 patients dans le groupe placebo.

Parmi ces patients, 153 patients (96,8%) ont reçu toutes les doses du traitement de l'étude prévues au protocole, 1 patient du groupe evolocumab n'a reçu aucune administration du traitement de l'étude et 4 patients du groupe evolocumab ont arrêté le traitement de l'étude (1 patient suite à des effets indésirables, 2 patients à leur demande et 1 patient pour une raison autre).

Ainsi, 157 patients (99,4%) ont reçu au moins 1 dose du traitement de l'étude (population FAS).

La population CAS était constituée de 136 patients ayant reçu toutes les doses du traitement de l'étude et pour lesquels des données concernant les critères de jugement principaux ont été rapportées.

Les déviations majeures au protocole ont concerné au total 11 patients (7,0%) dont 8 (7,6%) dans le groupe evolocumab et un patient qui a arrêté la prise de statine pendant 30 jours dans le groupe placebo.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (Tableau 1)

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes. Environ 56 % des patients étaient de sexe féminin et la majorité des patients inclus venaient d'Europe (65,6%). L'âge médian des patients était de 14 ans dont 39 patients (24,7%) étaient âgés de 10 et 11 ans et 119 patients (75,3%) étaient âgés de 12 à 17 ans.

Les paramètres lipidiques moyens étaient similaires dans les deux groupes avec **184,3 ± 45,6 mg/dl (118 à 368) pour le LDL-c**.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude HAUSER-RC

	Groupe placebo (N=53)	Groupe evolocumab (N=104)	Total (N=157)
Sexe, n (%)			
Masculin	26 (49,1)	43 (41,3)	69 (43,9)
Féminin	27 (50,9)	61 (58,7)	88 (56,1)
Région, n (%)			
Amérique du Nord	10 (18,9)	12 (11,5)	22 (14,0)
Europe	35 (66,0)	68 (65,4)	103 (65,6)
Amérique latine	8 (15,1)	18 (17,3)	26 (16,6)
Asie pacifique	0 (0,0)	6 (5,8)	6 (3,8)
Age (années)			
Moyenne ± ET	13,7± 2,5	13,7± 2,3	13,7±2,4
Médiane	14,0	14,0	14,0
Q1 ; Q3	11,0 ; 15,0	12,0 ; 16,0	12,0 ; 16,0
Min - Max	10 -17	10 -17	10 -17
Groupe d'âge, n (%)			
< 14 ans	25 (47,2)	48 (46,2)	73 (46,5)
≥ 14 ans	28 (52,8)	56 (53,8)	84 (53,5)
IMC (kg/m²)			
Moyenne ± ET	21,3 ± 4,2	22,6 ± 5,5	22,1 ± 5,1
Médiane	20,4	21,1	21,0
Q1 ; Q3	18,6 - 23,5	19,0 - 24,9	18,8 - 24,6
Min - Max	14 - 33	14 - 46	14 - 46
LDL-c ^a (mg/dl)			
Moyenne ± ET	183,0 ± 47,2	185,0 ± 45,0	184,3 ± 45,6
Médiane	173,0	172,8	173,0
Q1 ; Q3	148,0 ; 208,5	155,0 ; 207,5	154,0 ; 208,0
Min - Max	122 - 326	118 - 368	118 - 368
Cholestérol total (mg/dl)			

	Groupe placebo (N=53)	Groupe evolocumab (N=104)	Total (N=157)
Moyenne ± ET	247,3 ± 49,5	250,7 ± 47,0	249,6 ± 47,7
Médiane	239,5	237,8	238,0
Q1 ; Q3	210,5 ; 275,0	221,0 ; 272,5	216,5 ; 274,0
Min - Max	181 - 392	173 - 445	173 - 445
HDL-c (mg/dl)			
Moyenne ± ET	47,2 ± 11,9	46,8 ± 12,0	46,9 ± 11,9
Médiane	45,0	45,3	45,0
Q1 ; Q3	39,5 ; 51,5	38,5 ; 54,5	38,5 ; 54,0
Min - Max	26 - 89	26 - 82	26 - 89
Triglycérides (mg/dl)			
Moyenne ± ET	86,6 ± 32,7	95,0 ± 41,9	92,2 ± 39,2
Médiane	78,0	86,8	84,0
Q1 ; Q3	62,5 ; 101,0	63,8 ; 117,0	63,0 ; 108,0
Min - Max	47 - 220	44 - 281	44 - 281

Lorsque le LDL-c calculé était <40 mg/dl ou que les triglycérides étaient > 400 mg/dl, le LDL-c calculé était remplacé par le LDL-c par ultracentrifugation et le VLDL-c calculé était remplacé par le VLDL-c par ultracentrifugation à partir du même échantillon sanguin, si disponible.

Antécédents de maladies cardiovasculaires (Tableau 2)

Un patient du groupe placebo (1,9%) présentait des antécédents d'AVC.

La proportion de patients présentant 2 facteurs de risque cardiovasculaire ou plus était de 10,6% (11 patients) dans le groupe evolocumab et de 13,2% (7 patients) dans le groupe placebo.

Tous les patients avaient un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote dont 66,2 % des patients avec des mutations génétiques confirmées.

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie cardiaque à l'inclusion dans l'étude HAUSER-RCT

n (%)	Groupe placebo (N=53)	Groupe evolocumab (N=104)	Total (N=157)
Maladie coronarienne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Maladie cérébrovasculaire ou artérielle périphérique	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,6)
AVC/infarctus cérébral	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,6)
Facteurs de risque cardiovasculaire			
Fumeur	2 (3,8)	1 (1,0)	3 (1,9)
Hypertension	3 (5,7)	2 (1,9)	5 (3,2)
Diabète de type II	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,6)
Antécédents familiaux de coronaropathie précoce	21 (39,6)	31 (29,8)	52 (33,1)
Faible taux de HDL-c	18 (34,0)	40 (38,5)	58 (36,9)
Patients avec 2 facteurs de risque cardiovasculaire ou plus à l'inclusion	7 (13,2)	11 (10,6)	18 (11,5)
Syndrome métabolique			
Tour de taille élevé	8 (15,1)	14 (13,5)	22 (14,0)
Triglycérides ≥ 150 mg/dl	2 (3,8)	7 (6,7)	9 (5,7)
Faible taux d'HDL-c	18 (34,0)	40 (38,5)	58 (36,9)
PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou hypertension	7 (13,2)	7 (6,7)	14 (8,9)
Glycémie à jeun ≥ 100 mg/dl	3 (5,7)	4 (3,8)	7 (4,5)
Patients présentant un syndrome métabolique (3 facteurs ou plus) et ne souffrant pas de diabète de type II.	3 (5,7)	1 (1,0)	4 (2,5)
Diagnostic de HFHe	53 (100,0)	104 (100,0)	157 (100,0)
HFHe par diagnostic génétique			
Oui	32 (60,4)	72 (69,2)	104 (66,2)
Récepteur LDL	30 (56,6)	70 (67,3)	100 (63,7)

n (%)	Groupe placebo (N=53)	Groupe evolocumab (N=104)	Total (N=157)
Apo B	1 (1,9)	2 (1,9)	3 (1,9)
PCSK9	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,6)
Non	21 (39,6)	32 (30,8)	53 (33,8)
Simon-Broome	7 (13,2)	9 (8,7)	16 (10,2)
Dutch Lipid Clinic Network	10 (18,9)	22 (21,2)	32 (20,4)
MEDPED	4 (7,5)	1 (1,0)	5 (3,2)

Traitement hypolipémiant concomitant

À l'inclusion, tous les patients recevaient un traitement hypolipémiant dont 156 patients (99,4%) suivaient un traitement par statine, qui était d'intensité modérée ou élevée pour 124 patients (79,0%), et faible pour 31 patients (19,7%) ; 20 patients recevaient de l'ézétimibe en association à une statine et 1 patient sous ézétimibe seul.

Tableau 3. Traitement hypolipémiant à l'inclusion dans l'étude HAUSER-RCT

n (%)	Groupe placebo (N=53)	Groupe evolocumab (N=104)	Total (N=157)
Nombre de patients suivant un traitement hypolipémiant	53 (100,0)	104 (100,0)	157 (100,0)
Statine	52 (98,1)	104 (100,0)	156 (99,4)
Atorvastatine	26 (49,1)	42 (40,4)	68 (43,3)
Pravastatine	6 (11,3)	13 (12,5)	19 (12,1)
Rosuvastatine	12 (22,6)	39 (37,5)	51 (32,5)
Simvastatine	8 (15,1)	10 (9,6)	18 (11,5)
Chélateur d'acide biliaire	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,6)
Colesevelam	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,6)
Autres agents hypolipémiants	9 (17,0)	17 (16,3)	26 (16,6)
Ézétimibe	8 (15,1)	13 (12,5)	21 (13,4)
Huile de poisson	2 (3,8)	5 (4,8)	7 (4,5)
Phytostérols	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,6)
Intensité de la statine			
Haute intensité	7 (13,2)	19 (18,3)	26 (16,6)
Intensité modérée	35 (66,0)	63 (60,6)	98 (62,4)
Faible intensité	10 (18,9)	21 (20,2)	31 (19,7)
Intensité inconnue	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,6)

► Critère de jugement principal

Après 24 semaines de traitement, la variation de la moyenne des moindres carrés du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion était de -44,53% dans le groupe evolocumab et de -6,23% dans le groupe placebo soit une différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement de -38,30 % (IC95% [- 45,5 ; -31,1], p<0,0001) en faveur du groupe evolocumab (Tableau 4).

Tableau 4. Pourcentage de variation des taux de LDL-c à la 24^{ème} semaine par rapport à l'inclusion (population FAS)

	Groupe placebo + traitement hypolipémiant optimisé (N=53)	Groupe evolocumab + traitement hypolipémiant optimisé (N=104)
n	44	96
Moyenne ± ET	- 6,70 ± 2,75	- 44,22 ± 2,29
Médiane	- 6,17	-46,92
Q1 ; Q3	-18,24 ; 5,72	-58,93 ; -35,07
Min - Max	-69,1 - 30,9	-83,9 - 43,8
Moyenne des moindres carrés (en %)		
Estimation ± ET	-6,23± 3,08	-44,53 ± 2,17

	Groupe placebo + traitement hypolipémiant optimisé (N=53)	Groupe evolocumab + traitement hypolipémiant optimisé (N=104)
IC95%	[-12,31 ; -0,15]	[-48,81 ; -40,25]
Déférence entre les traitements (en %)		
Estimation ± ET	-	- 38,30 ± 3,66
IC95%	-	[- 45,54 ; -31,06]
p	-	<0,0001

Analyse des critères de jugement dans les différents sous-groupes définis a priori

Diverses analyses en sous-groupes prédéfinies au protocole ont été réalisées. Compte tenu de l'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha, les résultats ont une valeur exploratoire.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses

1. Le pourcentage de variation des taux de LDL-c de la moyenne des valeurs des semaines 22 et 24 par rapport à l'inclusion

Le pourcentage de variation du taux de LDL-c de la moyenne des moindres carrés des valeurs des semaines 22 et 24 par rapport à l'inclusion a été de -47,95% dans le groupe evolocumab et -5,87% dans le groupe placebo soit une différence entre les 2 groupes statistiquement significative de -42,09 % (IC95% [-48,34 ; -35,83], p<0,0001).

Tableau 5. Pourcentage de variation des taux de LDL-c de la moyenne des valeurs des semaines 22 et 24 par rapport à l'inclusion

	Groupe placebo (N=53)	Groupe evolocumab (N=104)
n	52	103
Moyenne ± ET	-5,58 ± 2,10	-48,22 ± 1,97
Médiane	-3,11	-51,87
Q1 ; Q3	-17,76 ; 4,51	-61,73 ; -38,30
Min - Max	-46,7 - 20,6	-81,0 - 39,0
Moyenne des moindres carrés		
Estimation ± ET	-5,87 ± 2,66	-47,95 ± 1,92
IC95%	[-11,13 ; -0,61]	[-51,74 ; -44,17]
Déférence entre les traitements		
Estimation ± ET		-42,09 ± 3,17
IC95%		[-48,34 ; -35,83]
p		<0,0001

2. La variation des taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion

La variation du taux de LDL-c de la moyenne des moindres carrés entre l'inclusion et la semaine 24 a été de -77,5 mg/dl dans le groupe evolocumab et -9,0 mg/dl dans le groupe placebo soit une différence entre les 2 groupes statistiquement significative de -68,6 mg/dl (IC95% [-83,1 ; -54,0], p<0,0001) (Tableau 5).

Le taux de LDL-c moyen à la 24^{ème} semaine de traitement était de 103,9 ± 54,9 mg/dl (31 à 343) dans le groupe evolocumab et de 171,9 ± 52,6 mg/dl (71 à 302) dans le groupe placebo.

Tableau 6. Étude HAUSER-RCT - Variation des taux de LDL-c en mg/dl entre l'inclusion et la semaine 24 (population FAS)

	Groupe placebo (N=53)	Groupe evolocumab (N=104)
n	44	96
Moyenne ± ET	-14,1 ± 5,6	-78,7 ± 4,5
Médiane	-9,5	-83,5

	Groupe placebo (N=53)	Groupe evolocumab (N=104)
Q1 ; Q3	-32,5 ; 10,3	-100,8 ; -58,0
Min - Max	-159 - 50	-195 - 105
Moyenne des moindres carrés		
Estimation ± ET	-9,0 ± 6,2	-77,5 ± 4,4
IC95%	[-21,1 ; 3,2]	[-86,1 ; -68,9]
Différence entre les traitements		
Estimation ± ET		-68,6 ± 7,3
IC95%		[-83,1 ; -54,0]
p		<0,0001

3. Le pourcentage de variation à la semaine 24 par rapport à l'inclusion du taux de non-HDL-c, de l'Apo B, du rapport cholestérol total/HDL-c, du rapport Apo B/apo A1

Le pourcentage de variation de la moyenne des moindres carrés des valeurs à la semaine 24 par rapport à l'inclusion est rapporté dans le tableau 6. Tous les critères montraient une différence significative versus placebo en faveur de l'évolocumab.

Tableau 7. Étude HAUSER-RCT - Variation des taux de LDL-c en mg/dl entre l'inclusion et la semaine 24 (population FAS)

	Groupe placebo (N=53)	Groupe evolocumab (N=104)
Non-HDL-c		
n	44	97
Moyenne ± ET	-6,49 ± 2,58	-40,69 ± 2,11
Médiane	-6,03	-42,14
Q1 ; Q3	-17,20 ; 6,66	-54,91 ; -31,75
Min - Max	-60,2 - 32,4	-75,9 - 41,3
Moyenne des moindres carrés		
Estimation ± ET	-6,14 ± 2,87	-41,19 ± 2,01
IC95%	[-11,82 ; -0,47]	[-45,16 ; -37,21]
Différence entre les traitements		
Estimation ± ET		-35,04 ± 3,41
IC95%		[-41,79 ; -28,30]
p		<0,0001
Apo B		
n	42	94
Moyenne ± ET	-1,66 ± 2,06	-33,84 ± 2,08
Médiane	-3,59	-34,92
Q1 ; Q3	-10,64 ; 2,88	-50,00 ; -21,15
Min - Max	-26,7 - 41,5	-69,8 - 36,2
Moyenne des moindres carrés		
Estimation ± ET	-2,37 ± 2,70	-34,85 ± 1,88
IC95%	[-7,70 ; 2,95]	[-38,57 ; -31,13]
Différence entre les traitements		
Estimation ± ET		-32,47 ± 3,21
IC95%		[-38,82 ; -26,13]
p		<0,0001
Rapport cholestérol total/HDL-c		
n	44	97
Moyenne ± ET	-5,49 ± 2,47	-35,00 ± 1,86
Médiane	-4,07	-37,18
Q1 ; Q3	-14,80 ; 2,72	-46,76 ; -28,10
Min - Max	-39,9 - 33,1	-63,5 - 23,2
Moyenne des moindres carrés		
Estimation ± ET	-4,66 ± 2,60	-34,96 ± 1,82

	Groupe placebo (N=53)	Groupe evolocumab (N=104)
IC95%	[-9,80 ; 0,47]	[-38,56 ; -31,37]
Différence entre les traitements		
Estimation ± ET		-30,30 ± 3,09
IC95%		[-36,40 ; -24,21]
p		<0,0001
Rapport Apo B/Apo A1		
n	42	94
Moyenne ± ET	-0,13 ± 2,10	-36,43 ± 2,14
Médiane	-2,92	-37,99
Q1 ; Q3	-9,43 ; 4,00	-50,91 ; -25,81
Min - Max	-21,0 - 32,9	-77,7 - 20,0
Moyenne des moindres carrés		
Estimation ± ET	-0,63 ± 2,80	-37,02 ± 1,95
IC95%	[-6,16 ; 4,89]	[-40,87 ; -33,17]
Différence entre les traitements		
Estimation ± ET		-36,38 ± 3,33
IC95%		[-42,97 ; -29,80]
p		<0,0001

08.2 Qualité de vie

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

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des principales données de tolérance

D'après l'avis de la Commission de la transparence du 16 décembre 2015²⁰, les données spécifiques aux patients présentant une **hypercholestérolémie familiale** déjà évaluées reposaient sur les études suivantes :

- l'étude TAUSSIG de phase II/III ouverte dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long termes de l'evolocumab 420 mg (QM ou Q2S) chez 242 patients avec **hypercholestérolémie familiale (HFHo, n=100 et HFHe sévère, n=142)**, avec des taux de LDL-c $\geq 130 \text{ mg/dl}^{21}$ (3,4 mmol/l). À l'inclusion, la moyenne d'âge était des patients HFHo était de 34 ans et celles d'HFHe sévère de 54 ans. Chez les 100 patients avec une HFHo suivis, 34 (34%) étaient sous aphérèse. A la date de l'analyse intermédiaire à 2 ans (étude prévue initialement pour 5 ans)²², l'exposition des patients aux traitements est estimée à 51,5 patients-années pour les patients avec HFHo et 17,3 patients années pour les patients avec HFHe sévère. Des effets indésirables ont été observés chez 88/242 (44,4%) des patients dont 8 graves (4%). Les effets indésirables le plus fréquents ont été : pharyngites (6,6%), céphalées (4%), syndromes pseudo-grippaux (3,5%) et érythèmes au site d'injection (3%).
- l'étude OSLER 1 de suivi en ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme (5 ans). Dans l'analyse intermédiaire à 2 ans fournie, l'exposition des patients au traitement a été estimée à 1860 patients-années pour les 1324 patients inclus. Au total 686/882 (77,8%) patients du groupe evolocumab et 304/442 (68,8%) patients du groupe « traitement standard » ont présenté des effets indésirables, dont respectivement 6,8% et 6,1% graves. Les événements indésirables

²⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à REPATHA du 16 décembre 2015.

²¹ Chez les patients indemnes de maladie coronaire et des taux de LDL-c $\geq 100 \text{ mg/dl}$ (2,6 mmol/l) chez les patients avec antécédents et des taux de triglycérides $\leq 400 \text{ mg/dl}$ (4,5 mmol/l).

²² Suite à la fin de l'étude FOURIER, l'étude TAUSSIG a été arrêtée prématurément.

les plus fréquents ont été : des infections (44,1% versus 37,6% avec notamment des pharyngites, infections des voies aériennes supérieures, des syndromes pseudo-grippaux, des sinusites et des infections Urinaires), des troubles musculosquelettiques (28,7% versus 22,9% avec notamment des douleurs dorsales, des arthralgies, des douleurs des extrémités et des myalgies), des troubles gastro-intestinaux (17,6% versus 14% avec notamment des diarrhées, des nausées et des vomissements).

- l'étude OSLER 2 de suivi en ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme (5 ans).
Dans l'analyse intermédiaire fournie, la durée moyenne d'exposition a été de 6,6 (2,0) mois. Au total 50,6% patients des groupes evolocumab et 46,7% patients du groupe « traitement standard » ont présenté des effets indésirables, dont respectivement 4,9% et 4,8% graves. Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans les groupes evolocumab ont été : pharyngites (5,1%), infections des voies aériennes supérieures (2,5%), et myalgies (2,1%).
- Une analyse groupée des études de phase II, III et de suivi. Dans les études de phase II et III, des événements neurocognitifs d'intérêts (désorientation, délire, amnésie, trouble de la mémoire, démence) ont été observés chez 5 patients du groupe evolocumab (0,1%) et 6 patients du groupe contrôle (0,3%). Au cours de la première année des deux études de suivi ouvertes, ces événements ont été observés chez 16 patients du groupe evolocumab (0,6%) et 3 patients du groupe contrôle (0,2%).

8.3.2 Nouvelles données issues des études cliniques

8.3.2.1 Étude HAUSER-RCT chez des patients présentant une HFHe

La durée médiane d'exposition aux traitements de l'étude était identique entre les deux groupes de traitement (5,5 mois). La majorité des patients, 94% du groupe evolocumab et 96% du groupe placebo, ont reçu les 6 doses du traitement de l'étude.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 61,5% dans le groupe evolocumab et de 64,2% dans le groupe placebo. La majorité des EI ont été de grade 1 ou 2. Quatre (4) EI de grade ≥3 et un (1) EI grave ont été rapportés dans le groupe evolocumab.

Les EI les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (11,5% dans le groupe evolocumab et 11,3% dans le groupe placebo), les céphalées (10,6% dans le groupe evolocumab et 1,9% dans le groupe placebo), la gastro-entérite (4,8% dans le groupe evolocumab et 7,5% dans le groupe placebo), la grippe (5,8% dans le groupe evolocumab et 3,8% dans le groupe placebo), les douleurs oropharyngées (6,7% dans le groupe evolocumab et 0,0% dans le groupe placebo), les infections des voies respiratoires supérieures (5,8% dans le groupe evolocumab et 1,9% dans le groupe placebo), la fièvre (2,9% dans le groupe evolocumab et 5,7% dans le groupe placebo), la toux (1,9% dans le groupe evolocumab et 5,7% dans le groupe placebo).

La majorité de ces EI fréquemment rapportés étaient de grade 1 ou de grade 2, seul un événement de céphalée était de grade 3, et aucun de ces EI n'a entraîné un arrêt du traitement de l'étude.

Concernant les EI de grade ≥3, quatre patients (3,8%) du groupe evolocumab ont présenté un EI de grade 3 qui ont été un choc neurogène, des céphalées, une augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang en raison d'une activité physique intense, ces 3 événements n'étaient pas des EIG, et une lithiase biliaire qui était un EIG (cf. paragraphe ci-dessous). Aucun EI de grade 3 n'a conduit à l'arrêt du traitement et n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude. Aucun patient n'a présenté d'EI de grade 4 ou 5.

Un événement indésirable grave a été défini dans le protocole comme un événement indésirable qui remplissait au moins un des critères suivants : mortel, menaçant le pronostic vital (mise en danger de mort immédiate du patient), nécessité d'une hospitalisation ou de prolongation d'une

hospitalisation existante, ayant entraîné une invalidité / incapacité durable ou importante, anomalie / malformation congénitale, autre événement grave médicalement important.

Aucun EI grave n'a été rapporté dans le groupe placebo. Un (1,0%) patient du groupe evolocumab a rapporté un EI grave de lithiasis biliaire, qui n'a pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Le patient a donc poursuivi le traitement de l'étude.

Un patient (1,0%) du groupe evolocumab a rapporté un EI non grave d'arthropathie ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Concernant les événements indésirables d'intérêt particulier, entre 4 et 7 patients (selon la requête faite) ont rapportés une hypersensibilité dans le groupe evolocumab et chez aucun patient dans le groupe placebo. Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 5 patients (4,8%) dans le groupe evolocumab et chez 3 patients (5,7%) dans le groupe placebo. Des troubles cognitifs ont été rapportés chez 1 patient (1%) du groupe evolocumab.

Aucun décès n'a été rapporté pendant l'étude.

8.3.2.2 Étude HAUSER-OLE (étude de suivi)

Méthode

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, descriptive, multicentrique, non comparative, en ouvert dont l'objectif était de décrire le profil de tolérance d'evolocumab, utilisé en association avec un traitement hypolipémiant, après 80 semaines de traitement chez des patients âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hypercholestérolémie familiale homozygote. La durée de cette étude a été de 80 semaines, soit 18,5 mois.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Pour les patients avec une **HFHe** : **Patients issus de l'étude HAUSER-RCT** continuant à prendre le traitement de l'étude, sans événement indésirable grave lié au traitement.
- Pour les patients avec une **HFHo** (inclus de novo) :
 - o Patients pour lesquels un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale homozygote a été posé, de sexe masculin ou féminin âgés de 10 à 17 ans inclus au moment de l'inclusion
 - o patients recevant un traitement hypolipémiant, incluant des statines dont la dose ne devait pas être changée depuis au moins 4 semaines précédant le dosage du LDL-c lors de la sélection. Les fibrates devaient être stables depuis au moins 6 semaines avant la sélection.
 - o Taux de LDL-c à jeun **>130 mg/dl** (3,4 mmol/L) lors de la sélection.
 - o Taux de triglycérides à jeun **< 400 mg/dl** (4,5 mmol/L) lors de la sélection.

Tous les patients recevaient de l'évolocumab.

Les critères de jugement ont été analysés de manière descriptive. Pour les patients issus de l'étude HAUSER-RCT, les critères de jugement ont été présentés selon le groupe de randomisation dans l'étude.

D Effectifs

Un total de 163 patients a été inclus dans l'étude :

- 150 patients issus de l'étude HAUSER-RCT présentaient une HFHe dont 101 patients avaient reçu l'évolocumab et 49 patients avaient reçu le placebo. A la date de l'analyse principale, 95,3% des patients avaient terminé le traitement de l'étude. La raison de l'arrêt du traitement de l'étude était la volonté du patient.
- 13 patients avec une HFHo ont été inclus dans l'étude dont 1 patient (7,7%) qui n'avait jamais reçu le traitement de l'étude.

La majorité des patients (84,6%) avait terminé le traitement de l'étude et une faible proportion de patients (7,7%) avait arrêté le traitement. La raison de l'arrêt du traitement de l'étude était la volonté du patient.

► Caractéristiques des patients

Chez les patients présentant une HFHe (cf. le paragraphe sur les caractéristiques patients de l'étude HAUSER-RCT) :

La majorité des patients était de sexe féminin (55,3%) et venait d'Europe (65,3%). L'âge médian à l'inclusion était de 14,0 ans avec des patients âgés de 10 à 18 ans.

Le paramètre lipidique moyen du LDL-c était de $184,3 \pm 46,1$ mg/dl (118 à 368).

Chez les patients présentant une HFHo :

La majorité des patients était de sexe masculin (83,3%) et la moitié venait d'Europe (50,0%). L'âge médian à l'inclusion était de 11,5 ans (de 11 à 17 ans).

Six patients (46,2%) étaient dans la tranche d'âge entre 2 et 11 ans et 7 patients (53,8%) entre 12 et 17 ans. Dix patients (83,3%) étaient dans le sous-groupe < 14 ans.

Le paramètre lipidique médian du LDL-c était de 397,5 mg/dl (Q1 : 342,5 ; Q3 : 475,0).

L'IMC moyen était de $20,0 \text{ kg/m}^2 \pm 3,7$ (ET).

À l'inclusion, un patient (8,3%) avait un antécédent de pontage aorto-coronarien. La proportion de patients qui présentaient 2 facteurs de risque cardiovasculaire ou plus à l'inclusion était de 41,7%. Les facteurs de risque cardiovasculaires les plus fréquents étaient un faible taux de HDL-c rapporté chez 9 patients (75,0%) et des antécédents familiaux de coronaropathie précoce rapportés chez 5 patients (41,7%).

Tous les patients ont eu un diagnostic génétique d'hypercholestérolémie familiale homozygote par mutation du gène du récepteur de LDL.

Tous les patients de la population FAS prenaient **un traitement hypolipémiant, associant statines (100,0%) à intensité élevée et ezétimibe (100,0%)**.

► Patients ayant une HFHe

Sur les 150 patients avec une HFHe ayant reçu de l'evolocumab, 105 patients (70,0%) ont rapporté au moins 1 EI dont 6 patients (4,0%) ayant présenté un EI de grade ≥ 3 . Des EI graves apparus au cours du traitement ont été rapportés chez 4 patients (2,7%). Tous les événements indésirables graves survenus pendant le traitement ont été considérés comme non liés à l'evolocumab ; 12 patients (8,0%) ont signalé au moins un EI lié au dispositif.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la rhinopharyngite (22 [14,7%]), les céphalées (14 [9,3%]), un syndrome grippal (13 [8,7%]), la gastroentérite (10 [6,7%]), une infection des voies respiratoires supérieures (9 [6,0%]) et des douleurs oropharyngées (9 [6,0%]).

Au total, 6 EI de grade 3 (4,0%) ont été rapportés chez 5 patients : une crise de panique considérée comme sans gravité, une prise de poids considérée comme sans gravité, une fracture du poignet considérée comme grave, des céphalées considérées comme graves, une appendicite perforée et une périctonite rapportées chez le même patient et considérées comme graves. Aucun des EI de grade 3 n'a été considéré comme lié à l'evolocumab. Un patient (0,7%) a présenté un EI de grade 4 d'anorexie mentale. Cet EI a été considéré comme non lié à l'evolocumab.

Concernant les EI graves, 4 patients (2,7%) ont présenté au moins un EI grave. Un patient a rapporté 2 EI graves qui ont été l'appendicite perforée et la périctonite. Tous les EI (anorexie mentale, maux de tête et fracture du poignet) n'ont été rapportés que chez un seul patient. Aucun des EI graves n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Concernant les EI d'intérêt particulier, des événements d'hypersensibilité et de réaction au site d'injection ont été rapportés, il s'agissait d'EI de grade 1 ou 2 et aucun n'a été considéré comme grave. Des troubles neurocognitifs ont été rapportés chez 5 patients (3,3%) dont quatre troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH), une amnésie et un trouble de l'attention. Ces EI étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas été considérés comme graves et liés au traitement. Parmi les patients présentant des TDAH, 2 patients souffraient déjà d'un TDAH et un autre patient avait déjà une anxiété préexistante. Le cas d'amnésie a été attribué au gamma-hydroxybutyrate (GHB).

► Patients ayant une HFHo

Sur les 12 patients avec une HFHo ayant reçu au moins une dose d'evolocumab, 7 patients (58,3%) ont rapporté au moins 1 EI. La majorité des EI survenus pendant le traitement étaient de grade 1 ou 2. Des EI graves apparus au cours du traitement ont été rapportés chez 2 patients (16,7%) ; un patient (8,3%) a rapporté au moins un EI lié au dispositif.

Tous les EI sont survenus chez un seul patient, à l'exception de l'épistaxis qui est survenue chez 2 patients (16,7%).

Au total, 2 patients (16,7%) ont présenté un événement de grade 3 qui ont été : un anévrisme de la fistule artérioveineuse considéré comme grave rapporté chez un patient; et une myosite considérée comme non grave et une appendicite considérée comme grave rapportées chez un patient. Aucun des EI de grade 3 n'a été considéré comme lié à l'evolocumab.

Aucun patient n'a présenté d'EI de grade 4.

Concernant les EI graves, 2 patients (16,7%) ont rapporté des EI graves apparus au cours du traitement, 1 patient a présenté une appendicite et 1 patient a présenté un anévrisme de la fistule artérioveineuse. Aucun des EI graves apparus au cours du traitement n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Concernant les EI d'intérêt particulier, aucun événement d'hypersensibilité n'a été rapporté et 1 (8,3%) patient a présenté une réaction au site d'injection, réaction de grade 1 considérée comme non grave ; un (8,3%) patient avec TDAH a présenté une exacerbation des troubles neurocognitifs (TDAH), de grade 2, considérés comme non graves.

Aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été rapporté durant l'étude.

Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

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

Le résumé des risques du PGR de REPATHA (evolocumab) version 7.1 du 29 juillet 2021 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte/allaitante - Utilisation à long terme incluant des taux de LDL-c < 40 mg/dL (< 1,03 mmol/L)

Les études en cours incluses dans le PGR sont les suivantes :

- 20130295 : Étude multicentrique d'extension en ouvert portant sur l'évaluation de la sécurité d'emploi et de l'efficacité à long terme du traitement par evolocumab chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire cliniquement avérée (OLE-FOURIER) dont le rapport final est attendu pour le 3ème trimestre 2022.
- 20160250 : Étude d'extension, multicentrique, en ouvert, à bras unique portant sur l'évaluation de la sécurité d'emploi à long terme du traitement par evolocumab chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire cliniquement avérée, dans un certain nombre de pays européens dont le rapport final est attendu pour le 3^{ème} trimestre 2023.

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les nouvelles données de tolérance issues du PBRER32 n°12 couvrant la période du 18 juillet 2020 au 17 juillet 2021. Durant cette période :

- Un total de 32 509 patients (77 422,68 patient-années) au niveau mondial a été exposé à REPATHA (evolocumab) dans les essais cliniques sponsorisés par AMGEN et 1 159 704 patients (871 002 patient-années) ont été exposés au produit après sa commercialisation.

- Un nouveau signal de tolérance a été identifié : les céphalées.

Les informations essentielles de sécurité ont été mises à jour pour inclure les données d'études cliniques de patients âgés de 10 à 17 ans atteints d'HFHe et pour mettre à jour les données de l'exposition des patients âgés de 10 à 17 ans atteints d'HFHo dans les essais cliniques.

8.3.5 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés aux doses recommandées sont une rhinopharyngite (7,4 %), une infection des voies respiratoires supérieures (4,6 %), des dorsalgies (4,4 %), des arthralgies (3,9 %), la grippe (3,2 %), et des réactions au site d'injection (2,2 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés et via les déclarations spontanées sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) et très rare ($< 1/10\,000$).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Grippe	Fréquent
	Rhinopharyngite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
	Éruption cutanée	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke	Rare
Affections musculosquelettiques et systémiques	Dorsalgie	Fréquent
	Arthralgie	Fréquent
	Myalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Fréquent
	Syndrome de type grippal	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une ecchymose, un érythème, une hémorragie, une douleur au site d'injection et un gonflement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Repatha ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote. Une étude clinique destinée évaluant les effets de Repatha a été réalisée chez 158 patients pédiatriques âgés de ≥ 10 à < 18 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et les données de sécurité pour cette population pédiatrique ont été cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Vingt-six patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités par Repatha dans les études cliniques réalisées chez les patients âgés de ≥ 10 à < 18 ans. Aucune différence en matière de sécurité n'a été constatée entre les patients pédiatriques et les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Immunogénicité

Dans des études cliniques, 0,3 % des patients (48 patients sur 17 992) qui ont reçu au moins une dose d'evolocumab ont développé des anticorps de liaison. Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de l'evolocumab.

Le développement d'anticorps anti-evolocumab n'a pas été détecté dans les essais cliniques de patients pédiatriques traités par l'evolocumab. »

08.4 Résumé & discussion

Concernant le traitement des hypercholestérolémies familiales, la spécialité REPATHA (evolocumab) était jusqu'à présent indiquée dans le traitement des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes (HFHe) uniquement chez l'adulte éligible à la LDL-aphérèse et dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

Depuis, REPATHA (evolocumab) a fait l'objet d'une autorisation dans deux nouvelles indications pédiatriques dans le traitement des hypercholestérolémies chez les enfants à partir de 10 ans atteints d'HFHe, et chez les enfants et adolescents âgés de 10 et 11 ans atteints d'HFHo.

Ces extensions d'indications reposent sur deux études :

- **L'étude HAUSER-RCT, étude de phase III, multicentrique, randomisée, comparative versus placebo**, en double-aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'evolocumab en termes de réduction des taux de LDL-c après 24 semaines de traitement par rapport à un placebo, chez **158 patients âgés de 10 à 17 ans présentant une HFHe**, suivant un régime alimentaire pauvre en graisses et sous un traitement hypolipémiant.
- **L'étude HAUSER-OLE, étude de suivi en ouvert**, de phase IIIb, descriptive, multicentrique, non comparative, dont l'objectif était de décrire le profil de tolérance d'evolocumab 420 mg toutes les 4 semaines, utilisé en association avec un traitement hypolipémiant, après 80 semaines de traitement chez des patients âgés de 10 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hypercholestérolémie familiale homozygote. Au total, 163 patients ont été inclus dont :
 - o **150 patients avec une HFHe issus de l'étude HAUSER-RCT** continuant à prendre le traitement de l'étude, sans événement indésirable grave lié au traitement **et**
 - o **13 patients avec une HFHo inclus de novo.**

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude HAUSER-RCT, l'evolocumab a été évalué pendant 32 semaines, chez 158 patients âgés de **10 à 17 ans présentant une HFHe** dont 105 patients dans le groupe evolocumab et 53 patients dans le groupe placebo.

Les patients recevaient toutes les 4 semaines soit 420 mg d'evolocumab soit 3 injections de 140 mg administrées par voie sous-cutanée ou soit un placebo (3 injections de 140 mg administrées par voie sous-cutanée).

L'âge médian des patients était de 14 ans dont 39 patients (24,7%) étaient âgés de 10 à 11 ans et 119 patients (75,3%) étaient âgés de 12 à 17 ans. Le taux de LDL-c moyen à l'inclusion était de 184 mg/dL (118 à 368 mg/dL). À l'inclusion, tous les patients recevaient un traitement hypolipémiant dont 156 patients (99,4%) suivaient un traitement par statine, d'intensité modérée ou élevée pour 124 patients (79,0%) et faible pour 31 patients (19,7%); 20 patients (12,7%) recevaient de l'ézétimibe en association à une statine.

A la 24^{ème} semaine par rapport à l'inclusion (population ITT modifiée), le pourcentage de variation des taux de LDL-c (critère de jugement principal) a été supérieur dans le groupe evolocumab par rapport au groupe placebo avec une réduction de -44,53% dans le groupe evolocumab et de -6,23%

dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de -38,30 % (IC95% [- 45,5 ; -31,1], p<0,0001).

Les résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses ont été supérieurs dans le groupe evolocumab versus le groupe placebo, à savoir :

1. **Le pourcentage de variation du taux de LDL-c de la moyenne des valeurs des semaines 22 et 24 par rapport à l'inclusion** avec une réduction de -47,95% dans le groupe evolocumab et -5,87% dans le groupe placebo soit une différence entre les 2 groupes statistiquement significative de -42,09 % (IC95% [-48,34 ; -35,83], p<0,0001).
2. **La variation du taux de LDL-c entre l'inclusion et la semaine 24** avec une réduction de - 77,5 mg/dl dans le groupe evolocumab et -9,0 mg/dl dans le groupe placebo soit une différence entre les 2 groupes statistiquement significative de -68,6 mg/dl (IC95% [-83,1 ; - 54,0], p<0,0001).
3. **Le pourcentage de variation à la semaine 24 par rapport à l'inclusion :**
 - o **du taux de non-HDL-c** a été de -41,19% dans le groupe evolocumab et -6,14% dans le groupe placebo soit une différence entre les 2 groupes statistiquement significative de - 35,04% (IC95% [-41,79 ; -28,30], p<0,0001) ;
 - o **du taux d'Apo B** a été de -34,85% dans le groupe evolocumab et -2,37% dans le groupe placebo soit une différence entre les 2 groupes statistiquement significative de -32,47% (IC95% [-38,82 ; -26,13], p<0,0001) ;
 - o **du rapport cholestérol total/HDL-c** a été de -34,96% dans le groupe evolocumab et - 4,66% dans le groupe placebo soit une différence entre les 2 groupes statistiquement significative de -30,30% (IC95% [-36,40 ; -24,21], p<0,0001) ;
 - o **du rapport Apo B/Apo A1** a été de -37,02% dans le groupe evolocumab et -0,63% dans le groupe placebo soit une différence entre les 2 groupes statistiquement significative de -36,38% (IC95% [-42,97 ; -29,80 p<0,0001]).

Les autres critères de jugement étudiés étaient exploratoires.

Dans l'étude de suivi HAUSER-OLE, l'efficacité a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire et n'a pas été détaillée dans cet avis chez les patients présentant une HFHe ou une HFHo au vu du faible niveau de preuve.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cette étude.

► Tolérance

Les données de tolérance chez les patients sont issues des études HAUSER-RCT et HAUSER-OLE.

Dans l'étude HAUSER-RCT, la durée médiane d'exposition aux traitements de l'étude était identique entre les deux groupes de traitement (5,5 mois). La majorité des patients, 94% du groupe evolocumab et 96% du groupe placebo, ont reçu les 6 doses du traitement de l'étude.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et les données de sécurité pour cette population pédiatrique ont été cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 61,5% dans le groupe evolocumab et de 64,2% dans le groupe placebo. La majorité des EI ont été de grade 1 ou 2. Quatre (4) EI de grade ≥3 et un (1) EI grave ont été rapportés dans le groupe evolocumab. Les EI les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (11,5% dans le groupe evolocumab et 11,3% dans le groupe placebo), les céphalées (10,6% dans le groupe evolocumab et 1,9% dans le groupe placebo), la gastro-entérite (4,8% dans le groupe evolocumab et 7,5% dans le groupe placebo), la grippe (5,8% dans le groupe evolocumab et 3,8% dans le groupe placebo). Un seul patient du groupe evolocumab a rapporté un EI grave de lithiase biliaire, qui n'a pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Aucun décès n'a été rapporté pendant l'étude.

Dans l'étude HAUSER-OLE, la durée médiane d'exposition au traitement de l'étude a été de 18,4 mois.

Sur les 150 patients avec une HFHe ayant reçu au moins une dose d'evolocumab, 105 patients (70,0%) ont rapporté au moins un EI dont 6 patients (4,0%) ayant présenté un EI de grade ≥ 3.

Des EI graves apparus au cours du traitement ont été rapportés chez 4 patients (2,7%). Tous les événements indésirables graves survenus pendant le traitement ont été considérés comme non liés à l'evolocumab.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la rhinopharyngite (14,7%), les céphalées (9,3%), un syndrome grippal (8,7%), la gastroentérite (6,7%), une infection des voies respiratoires supérieures (6,0%) et des douleurs oropharyngées (6,0%).

Aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été rapporté durant l'étude. Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

Sur les 12 patients avec une HFHo ayant reçu au moins une dose d'evolocumab, sept patients (58,3%) ont rapporté au moins un EI. La majorité des EI survenus pendant le traitement étaient de grade 1 ou 2. Des EI graves apparus au cours du traitement ont été rapportés chez deux patients (16,7%) ; un patient (8,3%) a rapporté au moins un EI lié au dispositif.

Au total, 2 patients (16,7%) ont présenté un événement de grade 3 qui ont été : un anévrisme de la fistule artérioveineuse considéré comme grave (n=1) et une myosite considérée comme non grave et une appendicite considérée comme grave rapportées (n=1). Aucun des EI de grade 3 n'a été considéré comme lié à l'evolocumab. Aucun patient n'a présenté d'événement indésirable de grade 4.

Concernant les événements indésirables d'intérêt particulier, aucun événement d'hypersensibilité n'a été rapporté et un patient (8,3%) a présenté une réaction au site d'injection, réaction de grade 1 considérée comme non grave ; un patient (8,3%) a présenté des troubles neurocognitifs (TDAH), de grade 2, considérés comme non graves.

Aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été rapporté durant l'étude.

Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

► Discussion

Il n'existe, à ce jour, aucune donnée démontrant l'efficacité de l'evolocumab en termes de morbi-mortalité chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote.

Seules des données d'efficacité sur des critères biologiques sont disponibles, de façon robuste uniquement chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe.

Toutefois, la quantité d'effet par rapport au placebo a été modeste sur l'ensemble des critères, notamment au regard de celle observée chez l'adulte (environ 60 % chez le patient HFHe dans l'étude RUTHERFORD 2).

Aucune démonstration ne peut être retenue chez les enfants de 10 à 11 ans présentant une HFHo au regard de leur faible effectif dans l'étude. Seules des données chez les adolescents de 12 ans et plus et les adultes ont démontré l'efficacité de l'evolocumab versus placebo sur ces critères biologiques.

Aussi, la majorité des patients inclus dans l'étude HAUSER-RCT n'ont pas reçu un traitement hypolipémiant optimisé tel que précisé dans l'indication de l'AMM. En effet, bien que 99% des patients ont été traités par statines, seulement 16,6 % d'entre eux ont été traités par une statine à forte intensité, 13,4 % ont reçu de l'ézétimibe et 12,7 % ont reçu de l'ézétimibe en association à une statine.

Enfin, il est à souligner les points suivants :

- Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants et adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale et intolérants aux statines et/ou ézétimibe.
- Seule la posologie de 420 mg d'evolocumab administrée une fois par mois a été étudiée alors que chez les patients présentant une HFHo, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines en l'absence de réponse cliniquement significative ou chez les patients sous LDL-aphérèse.

Patients présentant une HFHe

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et sur l'organisation des soins reste à être démontré au regard du caractère lentement évolutif de la maladie. En conséquence, REPATHA (evolocumab) n'est pas

susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

Patients présentant une HFHo

Malgré le caractère non comparatif et descriptif de l'étude HAUSER-OLE, la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique entre 10 et 11 ans dans une maladie très rare.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant de 10 à 11 ans, et sur l'expérience de son utilisation chez l'enfant et l'adolescent à partir de 12 ans, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et sur l'organisation des soins reste à démontrer au regard du caractère lentement évolutif de la maladie. En conséquence, REPATHA (evolocumab) est susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical insuffisamment couvert identifié.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Date finale de collecte de données
NCT02808403	Etude post-commercialisation pour le recueil de données de vie réelle sur la tolérance et l'efficacité de l'evolocumab chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote ou homozygote) ou d'hypercholestérolémie et présentent des facteurs de risque élevés d'accident cardiovasculaire et ne répondant pas suffisamment à une statine au Japon.	30 Avril 2022

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Date finale de collecte de données
Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk Open-label Extension (FOURIER OLE)		
FOURIER-OLE (NCT02867813)	Étude d'extension multicentrique, en ouvert, monobras, évaluant la sécurité à long terme du traitement par evolocumab chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement établie.	23 Décembre 2021*
FOURIER-OLE in selected European Countries (NCT03080935)	Étude d'extension multicentrique, en ouvert, monobras, évaluant la sécurité à long terme du traitement par evolocumab chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement établie dans certains pays Européens.	11 Décembre 2022*

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les enfants âgés de plus de 10 ans, l'objectif est d'atteindre une valeur de LDL-c < 1,30 g/L (< 3,5 mmol), alors que chez les enfants plus jeunes, l'objectif est d'obtenir une réduction d'au moins 50 % par rapport à la valeur avant traitement.

► **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et adolescents de plus 10 ans**

En pratique, chez l'enfant et l'adolescent, l'hypercholestérolémie familiale est principalement diagnostiquée sur la base de critères cliniques adaptés à la population pédiatrique, tels que les critères de Wiegman²³ qui sont les plus utilisés en France.

Les enfants atteints d'HFHe avec des taux extrêmement élevés de LDL-c ($\geq 4,00 \text{ g/L}$) doivent recevoir un traitement hypolipémiant le plus précocement possible.

Dans les autres cas, si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines sont recommandées en première intention et sont généralement instaurées à partir de 8 ans. Elles doivent être initiées à la dose la plus faible recommandée et être augmentées en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.

En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe est recommandée. Selon les recommandations, la LDL-aphérèse peut être utilisée chez les patients très éloignés des objectifs de cholestérolémie (LDL-c $> 3 \text{ g/L}$) malgré un traitement hypolipémiant optimisé. Il est à noter cependant que les LDL-aphérèses sont très peu pratiquées en France.

Place de REPATHA (evolocumab) dans la stratégie thérapeutique :

Dans le périmètre du remboursement :

REPATHA (evolocumab) doit être utilisé en 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé*, ou en monothérapie uniquement en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe diagnostiquée selon les critères de Wiegman, insuffisamment contrôlée (LDL-c $> 1,30 \text{ g/L}$) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré.

Pour rappel, un traitement hypolipémiant optimisé est défini comme :

- statine à dose maximale tolérée en association à l'ézétimibe si pas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et à l'ézétimibe ;
- statine à dose maximale tolérée seule, en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

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

REPATHA (evolocumab) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM, notamment en association avec un traitement hypolipémiant non optimisé.

► **Hypercholestérolémie familiale homozygote chez les enfants de 10 à 11 ans**

L'identification précoce de ces enfants et leurs prises en charge rapide dans un centre spécialisé est cruciale.

La prise en charge de l'HFHo repose sur la combinaison de mesures hygiéno-diététiques, d'un traitement hypolipémiant précoce et d'aphérèses des lipoprotéines si disponible.

Les statines sont recommandées en première intention. En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe est recommandée.

De plus, la LDL-aphérèse est également recommandée chez les patients HFHo.

Place de REPATHA (evolocumab) dans la stratégie thérapeutique :

REPATHA (evolocumab) doit être utilisé en 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé*.

Pour rappel, un traitement hypolipémiant optimisé est défini comme :

- statine à dose maximale tolérée en association à l'ézétimibe si pas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et à l'ézétimibe ;

²³ Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36:2425-2437.

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

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans

- Les maladies cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote peuvent entraîner des complications graves et engager le pronostic vital du patient.
- La spécialité REPATHA (evolocumab) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement oral maximal toléré : en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (se référer au paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).
- REPATHA (evolocumab) doit être utilisé en 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé, ou en monothérapie uniquement en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe diagnostiquée selon les critères de Wiegman, insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 1,30 \text{ g/L}$) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de ses conséquences à long terme sur le risque élevé de maladies cardiovasculaires et/ou de décès,
- sa prévalence,
- le besoin médical partiellement couvert identifié,
- l'absence de réponse au besoin identifié en raison d'un impact non démontré sur la morbi-mortalité mais au regard d'une démonstration versus placebo uniquement sur un critère biologique (la réduction des $LDL-c$),
- l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins, REPATHA (evolocumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REPATHA (evolocumab) est :

- important chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 1,30 \text{ g/L}$) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré, en complément d'un régime alimentaire, et :
 - o en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou ;
 - o en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe ;
- insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM, notamment en cas de traitement hypolipémiant non optimisé.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des

collectivités chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 1,30 \text{ g/L}$) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré et aux posologies de l'AMM, en complément d'un régime alimentaire, et en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe .

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM, notamment en cas de traitement hypolipémiant non optimisé.

10.1.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote chez les enfants de 10 à 11 ans

- L'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie très rare et sévère, qui par ses conséquences cardiovasculaires peut engager le pronostic vital du patient.
- La spécialité REPATHA (evolocumab) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de l'evolocumab est important dans cette extension d'indication pédiatrique de 10 à 11 ans.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (se référer au paragraphe 05 Comparateurs cliniquement pertinents).
- **REPATHA (evolocumab) doit être utilisé en 3^{ème} intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé.**

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par les HFHo,
- la rareté de cette maladie,
- du besoin médical insuffisamment couvert identifié,
- de la réponse partielle supplémentaire au besoin médical du fait de l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et sur l'organisation des soins qui reste à démontrer au regard du caractère lentement évolutif de la maladie
cependant, il est à noter que la supériorité de l'evolocumab a été démontrée chez les adolescents à partir de 12 ans et l'adulte sur un critère biologique,
- l'absence de démonstration de l'impact sur la qualité de vie et l'organisation des soins,
REPATHA (evolocumab) 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 REPATHA (evolocumab) est important chez les enfants et adolescents âgés de 10 et 11 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de REPATHA (evolocumab), en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c à 24 semaines, critère de jugement principal) dans une étude randomisée comparative, avec une quantité d'effet modérée par rapport au placebo,
- l'absence de données permettant d'affirmer une optimisation de traitement dans la population incluse de cette étude, ne permettant pas d'exclure une surestimation de l'effet,
- l'absence de donnée sur un éventuel effet de l'evolocumab sur la morbi-mortalité chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans,
- des incertitudes en termes de tolérance, à moyen et long terme notamment du fait de la durée courte des études,

la Commission considère que REPATHA (evolocumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la prise en charge des enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 1,30 \text{ g/L}$) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré, en complément d'un régime alimentaire, et :

- en association à un traitement hypolipémiant optimisé ;
- ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Dans les autres populations de l'indication « Hypercholestérolémie familiale hétérozygote » : Sans objet.

10.2.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote chez les enfants de 10 à 11 ans

Compte tenu :

- du profil d'efficacité de l'evolocumab connu chez les enfants à partir de 12 ans avec la démonstration d'efficacité en termes de réduction des paramètres biologiques (réduction du taux de LDL-c) versus placebo,
- du profil de tolérance dans cette population pédiatrique cohérent à celui connu du médicament chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans dans cette indication et acceptable,
- du besoin à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées, à instaurer le plus précocement possible dans cette maladie sévère d'évolution précoce et rapide,

mais au regard de :

- l'absence de démonstration d'un effet de l'evolocumab sur la morbi-mortalité chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans,
- des incertitudes en termes de tolérance à moyen et long terme dans cette population,

la Commission considère que REPATHA (evolocumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) à la prise en charge des enfants de 10 ans à 11 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

010.3 Population cible

La population cible de REPATHA (evolocumab) correspond :

- aux enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément d'un régime alimentaire, et,
 - o en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 1,30 \text{ g/L}$) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré, en complément d'un régime alimentaire,
 - o seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.
- aux enfants de 10 à 11 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

10.3.1 Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La prévalence de l'HFHe est estimée à 1/250 patients^{6,24}. En 2020, selon les données de l'INSEE, environ 6 666 000 français étaient âgés de 10 à 17 ans. Ainsi, le nombre de patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans et présentant une HFHe est estimé à 26 664.

Selon les données du registre REFERCHOL, 34,3 % des patients présentant une HFHe âgés de 10 à 17 ans traités par une statine en association à l'ézétimibe n'atteignent pas l'objectif de 1,35 g/L de $LDL-c$. Ainsi le nombre de patients âgés de 10 à 17 ans inclus et présentant une HFHe non contrôlée est estimée au maximum à 9 146 patients. A noter que la majorité des patients n'avaient pas reçu un traitement hypolipémiant oral maximal toléré.

De plus, la population intolérante aux statines ne peut être estimée, et n'a pas été prise en compte dans cette estimation, même si elle semble faible d'après l'avis des experts.

La population cible de REPATHA (evolocumab) chez les patients âgés de 10 à 17 ans inclus présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 130 \text{ g/L}$) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré, et en association à un traitement hypolipémiant optimisé ; ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe, est estimée à 9 100 patients supplémentaires.

10.3.2 Hypercholestérolémie familiale homozygote

La population cible de REPATHA (evolocumab) dans l'HFHo correspond aux enfants âgés de 10 à 11 ans inclus. Pour rappel, REPATHA (evolocumab) était déjà disponible chez les enfants et adolescents à partir de 12 ans.

La prévalence de l'HFHo est estimée entre 1/160 000 et 1/320 000 patients⁶. En 2020, selon les données de l'INSEE, environ 1 678 000 français étaient âgés de 10 à 11 ans.

Ainsi, le nombre de patients pédiatriques âgés de 10 à 11 ans et ayant une HFHo est estimé entre 5 et 10.

Le pourcentage de patients traités par thérapie hypolipémiante oral optimisée chez ces patients ne peut être estimé.

La population cible de REPATHA (evolocumab) chez les patients âgés de 10 à 11 ans inclus présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en association à d'autres thérapies hypolipémiantes est estimée au maximum à 5 patients supplémentaires.

²⁴ 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.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Cependant, la Commission regrette l'absence d'inscription pour cette indication de la formulation REPATHA 420 mg, solution injectable en stylo pré-rempli.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.

La Commission alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible. La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de REPATHA (evolocumab) lors de ses prochaines évaluations.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 19/01/2022 Date d'examen : 09/03/2022 Date d'adoption : 06/04/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>REPATHA® 140 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boite de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 300 285 8 2) Boite de 2 stylos préremplis (CIP : 34009 300 285 9 9) Boite de 3 stylos préremplis (CIP : 34009 300 286 0 5) Boite de 6 (3x2) stylos préremplis (CIP : 34009 300 286 1 2)
Demandeur	AMGEN SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17 juillet 2015 Extension d'indication dans la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : 8 mai 2018 Extension d'indication dans la population pédiatrique : 26/11/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I <i>Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne.</i> <i>Renouvellement non restreint</i> Médicament d'exception
Code ATC	C10AX13

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