

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

alirocumab

**PRALUENT 75 mg, 150 mg,
300 mg,**

solution injectable en stylo prérempli

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 29 mai 2024

- ➔ Hypercholestérolémie familiale hétérozygote
- ➔ Enfant et Adolescent (≥ 8 ans)
- ➔ Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement en pédiatrie uniquement chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 130$ mg/dL) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, 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.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM de la population pédiatrique.

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>PRALUENT (alirocumab) doit être utilisé en 3^{ème} intention chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 130$ mg/dL) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément des mesures hygiénico-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé.</p> <p>PRALUENT (alirocumab) peut être utilisé en monothérapie chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote uniquement en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.</p> <p>PRALUENT (alirocumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM de la population pédiatrique.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT en pédiatrie uniquement chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 130$ mg/dL) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément d'un régime alimentaire, et :</p> <ul style="list-style-type: none">— en association à un traitement hypolipémiant optimisé ;

	<ul style="list-style-type: none"> — ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe. <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM de la population pédiatrique.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> — de la démonstration de la supériorité de PRALUENT (alirocumab) par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c à 24 semaines (critère de jugement principal biologique) dans une étude randomisée comparative en double aveugle, avec une quantité d'effet modérée (- 33,8 % ; IC_{97,5%} = [- 46,4 ; - 21,2] ; p < 0,0001) ; — de l'absence de données sur un éventuel effet de l'alirocumab sur la morbi-mortalité chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans ; — du profil de tolérance pédiatrique jugé acceptable mais avec des incertitudes qui persistent concernant l'impact de la réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives et le développement staturo-pondéral des enfants ; — de l'absence de données d'observance ou de qualité de vie ; — du besoin médical actuellement partiellement couvert ; <p>la Commission considère que PRALUENT (alirocumab) aux dosages de 75 mg, 150 mg et 300 mg, solution injectable en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans.</p> <p>Dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM de la population pédiatrique : sans objet.</p>
Population cible	La population cible est estimée à 13 700 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission recommande le statut de médicament d'exception et alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment les enfants et adolescents ne recevant pas un traitement hypolipémiant optimisé lorsqu'il est possible. La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de PRALUENT (alirocumab) lors de ses prochaines évaluations.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission chez l'adulte	12
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette extension d'indication pédiatrique : étude EFC14643	14
3.3 Profil de tolérance	19
3.4 Données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Mai 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication pédiatrique
Indication concernée par l'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> — Indication de l'AMM : « PRALUENT est indiqué chez les enfants à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) en complément d'un régime alimentaire : <ul style="list-style-type: none"> • en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou, • seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées ». — Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « Chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 130 \text{ mg/dL}$) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément d'un régime alimentaire, et : <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'ézetimibe ». <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Alirocumab (C10AX14)</p> <p>PRALUENT 75 mg, solution injectable en stylo prérempli</p> <ul style="list-style-type: none"> — 2 seringue(s) préremplie(s) en verre de 1 ml avec aiguille(s) dans stylo prérempli (CIP : 34009 300 343 7 8) <p>PRALUENT 150 mg, solution injectable en stylo prérempli</p> <ul style="list-style-type: none"> — 2 seringue(s) préremplie(s) en verre de 1 ml avec aiguille(s) dans stylo prérempli (CIP : 34009 300 343 9 2) <p>PRALUENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli</p> <ul style="list-style-type: none"> — 1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 1 ml avec aiguille(s) dans stylo prérempli (sans bouton d'activation) (CIP : 34009 302 156 1 6)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 23 septembre 2015</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Extension d'AMM dans la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : 11 mars 2019 — Extension d'indication dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants à partir de 8 ans : 15 novembre 2023 (objet du présent avis). <p>PGR dans le cadre de l'AMM.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> — Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I

	<ul style="list-style-type: none"> ● Médicament avec prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en médecine interne, en médecine vasculaire ou en neurologie. ● Renouvellement non restreint <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	<p>Dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients pédiatriques à partir de 8 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> — chez les enfants de moins de 50 kg, la dose recommandée est de 150 mg une fois toutes les 4 semaines ; — chez les enfants de 50 kg ou plus, la dose recommandée est de 300 mg une fois toutes les 4 semaines. <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant la PCSK9, une protéine responsable de la dégradation du récepteur au LDL-C.
Mécanisme d'action	En agissant par inhibition de la PCSK9 il induit une augmentation de ces récepteurs à la surface hépatocellulaire, et, de ce fait, une diminution du LDL-c circulant.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> — en Europe : le produit est en cours d'évaluation pour une prise en charge dans la population de l'AMM au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie ; — aux Etats-Unis, le libellé d'AMM pédiatrique est le suivant : « <i>PRALUENT is indicated as an adjunct to diet and other LDL-C-lowering therapies in pediatric patients aged 8 years and older with HeFH to reduce LDL-C</i> ».
Autres indications de l'AMM	<p>PRALUENT (alirocumab) est également indiqué : « chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte et chez les patients adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant les 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 seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, — seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées ».
Rappel des évaluations précédentes	<p>Avis du 20/04/2016¹ - Inscription (1^{ère} demande) :</p> <p>Indication concernée</p> <p>« PRALUENT est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> — en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou,

¹ HAS. Avis de la Commission relatif à PRALUENT (alirocumab) en date du 20 avril 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2629896/fr/praluent-alirocumab-hypolipemiant-anti-pcsk9

- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

L'effet de PRALUENT sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »

La Commission a octroyé un **SMR insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission a souhaité réévaluer PRALUENT (alirocumab) sur la base des résultats finaux de l'étude ODYSSEY ESCAPE dans la population des patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote éligibles à l'aphéthèse. La Commission a souhaité, de plus, disposer des résultats finaux des études en cours et notamment ceux de l'étude de morbi-mortalité (ODYSSEY OUTCOMES) et de l'étude sur l'impact d'une réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude LTS14580 demandée dans le cadre du PGR) en cours.

Avis du 22/03/2017² - Inscription (2^{ème} demande) :

Indication concernée

« PRALUENT est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre 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.

L'effet de PRALUENT sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »

La Commission a octroyé :

- un **SMR important et une ASMR IV** en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphéthèse et aux posologies de l'AMM ;
- un **SMR insuffisant** dans les autres indications de l'AMM.

La Commission a rappelé qu'elle souhaitait disposer des résultats finaux des études en cours et notamment ceux de l'étude de morbi-mortalité (ODYSSEY OUTCOMES) dès que ceux-ci seront disponibles et de l'étude sur l'impact d'une réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives (étude R727-CL-1609 demandée dans le cadre du PGR).

Avis du 17/07/2019³ - Extension d'indication :

Indication concernée

« Chez les patients adultes avec un antécédent de syndrome coronarien aigu récent afin de réduire le risque cardiovasculaire lié à un taux de LDL-c ne pouvant être contrôlé malgré un traitement hypolipémiant optimisé par une statine à dose maximale tolérée associée à l'ézetimibe. »

La Commission a octroyé :

² HAS. Avis de la Commission relatif à PRALUENT (alirocumab) en date du 22 mars 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2757882/fr/praluent-alirocumab

³ HAS. Avis de la Commission relatif à PRALUENT (alirocumab) en date du 17 juillet 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3081881/fr/praluent-alirocumab

- un **SMR important et une ASMR V** en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés ($LDL-c \geq 0,7 \text{ g/L}$) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée ;
- un **SMR insuffisant** dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment PRALUENT en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez :
 - les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, ou
 - les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent, ou
 - les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou
 - les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.

La Commission souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour PRALUENT. Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment :

- les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées,
- les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent,
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.

La Commission précise qu'elle portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de PRALUENT lors de ses prochaines évaluations.

Avis du 03/02/2021⁴ - Inscription d'un complément de gamme :

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité PRALUENT (alirocumab) 300 mg, solution injectable en stylo prérempli. Les conclusions de la Commission de la Transparence de l'avis précédent (22 mars 2017) restent inchangées.

Avis du 08/12/2021⁵ - Réévaluation :

Indication concernée par la réévaluation

« Patients adultes ayant une contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe, présentant :

- une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée ($LDL-c \geq 0,7 \text{ g/L}$). »

La Commission a octroyé :

- un **SMR important et une ASMR V** en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe chez :

⁴ HAS. Avis de la Commission relatif à PRALUENT (alirocumab) en date du 3 février 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3238105/fr/praluent-alirocumab

⁵ HAS. Avis de la Commission relatif à PRALUENT (alirocumab) en date du 8 décembre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313574/fr/praluent-alirocumab

	<ul style="list-style-type: none"> • les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse, • les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée ($LDL-c \geq 0,7 \text{ g/L}$). <p>La Commission souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour PRALUENT (alirocumab). Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> — les patients qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire, — les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible. <p>La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de PRALUENT (alirocumab) lors de ses prochaines évaluations.</p>
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> — Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 29 mai 2024. — Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite d'ANHET.F [association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et lipoprotéine(a)]) — Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'hypercholestérolémie est un trouble du métabolisme lipidique qui se caractérise par des taux de cholestérol anormalement élevés dans le sang.

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

- l'hypercholestérolémie polygénique (non familiale), forme la moins sévère, qui représente la très large majorité des hypercholestérolémies primaires et dont la physiopathologie est encore méconnue, associant probablement des facteurs diététiques et génétiques ;
- l'hypercholestérolémie familiale qui est une dyslipidémie héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c entraînant à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

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

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

L'hypercholestérolémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire majeur pouvant entraîner des complications graves : cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou artériopathies périphériques. Dans les formes familiales, du fait de l'élévation du LDL-cholestérol depuis la naissance et de son niveau élevé (environ le double de la normale dans la forme hétérozygote), l'exposition est très importante et explique le risque cardiovasculaire particulier de cette hypercholestérolémie. 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. Le diagnostic est

souvent fait tardivement au moment du premier accident cardiovasculaire. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) est la forme la plus fréquente d'hypercholestérolémie familiale, sa prévalence serait comprise entre 1/200 et 1/250⁶. Malgré sa prévalence élevée, l'HFHe demeure largement sous-diagnostiquée et sous-traitée. En l'absence de consensus sur les méthodes de détection ou de dépistage, on estime que moins de 5 % des personnes potentiellement touchées ont été diagnostiquées, les données étant rares dans de nombreuses régions du monde⁷. Le cas échéant, le diagnostic d'hypercholestérolémie est posé tardivement (à 44 ans en moyenne)⁸.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de l'*European Society of Cardiology* (ESC) et de l'*European Atherosclerosis Society* (EAS) de 2019⁹, le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale (HF) chez les enfants est évoqué à partir de la présence des éléments suivants : concentrations sanguines élevées de LDL-c, parents porteurs d'une HF, antécédents d'accidents vasculaires familiaux précoces, dépôts extra-vasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) et/ou tests génétiques positifs. Chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie ou de coronaropathie pré-maturée, le seuil de diagnostic peut être fixé à un taux de LDL-c de 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 un taux de LDL-c de 1,30 g/L (3,5 mmol/L).

Afin de réduire le taux de LDL-c, d'améliorer la fonction endothéliale, d'atténuer le développement de l'athérosclérose et de prévenir la survenue de coronaropathie, **les recommandations de l'ESC et de l'EAS de 2019 préconisent la mise en place de mesures hygiéno-diététiques à un âge précoce et l'instauration d'un traitement par statine dès l'âge de 8-10 ans**. Le traitement par statine doit être débuté à la dose la plus faible recommandée et la posologie doit être augmentée en fonction de la réponse et de la tolérance du patient afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques des valeurs de LDL-c. Chez les enfants de plus de 10 ans, l'objectif est un taux de LDL-c inférieur à 3,5 mmol/L (< 135 mg/dL) et chez les enfants de moins de 10 ans, l'objectif est d'atteindre une réduction supérieure ou égale à 50 % du taux de LDL-c.

En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézetimibe est recommandée. Selon l'avis d'experts, un faible nombre d'enfants et d'adolescents présenterait une contre-indication aux statines. Chez ces patients, un traitement par ézetimibe peut être instauré d'emblée.

En cas de persistance d'un taux de LDL-c élevé malgré un traitement par statine à la dose maximale tolérée en association avec l'ézetimibe, l'évolocumab (REPATHA), inhibiteur du PCSK9, peut être utilisé chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans qui ont une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée (LDL-c > 130 mg/dL) par un traitement hypolipémiant oral maximal toléré (l'évolocumab est administré en association à un traitement hypolipémiant

⁶ 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.

⁷ European Atherosclerosis Society. Global perspective of familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC). Lancet (London, England) 2021;398(10312):1713-25.

⁸ Gidding SS, Wiegman A, Groeselj U, Freiberger T, Peretti N, Dharmayat KI, et al. Paediatric familial hypercholesterolemia screening in Europe: public policy background and recommendations. European journal of preventive cardiology 2022;29(18):2301-11.

⁹ Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guide-lines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 1 janv 2020;41(1):111-88.

optimisé ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe).

Par ailleurs, selon les recommandations, la LDL-aphérèse peut être utilisée chez les patients pédiatriques avec une cholestérolémie très éloignée des objectifs 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. Selon les données de 2024 de la cohorte nationale REFERCHOL transmises par le laboratoire (non publiées), aucun des 545 enfants et adolescents avec une HFHe âgés de 8 ans et plus inclus dans cette cohorte n'est traité par LDL-aphérèse. Les données de cette cohorte rapportent par ailleurs qu'environ 38 % des patients inclus âgés de 10 à 17 ans ayant une HFHe traitée par une statine en association à l'ézétimibe n'atteignent pas l'objectif d'un taux de LDL-c < 135 mg/dL. Ce pourcentage serait de 50 % en ce qui concerne les patients inclus âgés de 8 à 9 ans ayant une HFHe selon le registre.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRALUENT (alirocumab) dans le périmètre de l'évaluation (indication de l'AMM) sont les thérapeutiques utilisées chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) en complément d'un régime alimentaire :

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

→ Traitements médicamenteux

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Autre agent modifiant les lipides				
EZETROL (ézétimibe) MSD et ses génériques	Hypercholestérolémie primaire EZETROL en association avec une statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase) est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule. EZETROL en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou est mal toléré.	20 décembre 2019 (RI) 20 avril 2016 (Modification des condi- tions d'ins- cription)	Important	Chez les patients avec hypercholestérolémie primaire non contrôlés par une statine seule, en association aux statines : ASMR IV. Chez les patients avec hypercholestérolémie primaire si traitement par statine est contre-indiqué ou mal toléré, en l'absence de données de morbi-mortalité : ASMR IV.

Anti-PCSK9 - agent modifiant les lipides

REPATHA (évolocumab) AMGEN	<p>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. 	27 mars 2024 (Réévaluation)	<p>Important chez les patients enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 130 \text{ mg/dL}$) 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'ezétimibe. 	ASMR V
---	---	--------------------------------	---	--------

Il est à noter que REPATHA (évolocumab), qui a obtenu une AMM le 26/11/2021 chez les patients pédiatriques à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de PRALUENT (alirocumab) compte tenu d'un développement concomitant (date de début d'inclusion de l'étude EFC14643 : 31/05/2018).

Par ailleurs, compte tenu de son indication en pédiatrie qu'à partir de l'âge de 10 ans, la spécialité REPATHA (évolocumab) ne constitue pas un CCP de PRALUENT (alirocumab) chez les enfants âgés de 8 à 9 ans inclus.

→ Traitements non-médicamenteux

Selon les recommandations¹⁰, la LDL-aphérèse peut être utilisée chez les patients pédiatriques 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 $LDL-c > 3 \text{ g/L}$ en prévention primaire et n'est que très peu pratiquée dans la prise en charge d'une HFHe.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les thérapies hypolipémiantes dans la prise en charge de l'HFHe chez les enfants et adolescents âgés de 8 ans et plus. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans cette pathologie lente et évolutive chez les patients pédiatriques non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé (bien conduit, à dose maximale), en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à ceux-ci.

¹⁰ Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 1 janv 2020;41(1):111-88.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la demande d'extension d'indication de PRALUENT (alirocumab) dans la population pédiatrique repose sur une étude de phase III (étude EFC14643), contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 24 semaines (suivie d'une phase en ouvert de 80 semaines), réalisée chez des enfants et des adolescents âgés de 8 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) recevant une dose quotidienne stable et optimisée de statine associée ou non à d'autres traitements hypolipémiants ou une dose stable de traitement hypolipémiant, autre qu'une statine, en cas d'intolérance aux statines.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission chez l'adulte

Les précédentes conclusions de la Commission relatives aux données d'efficacité de PRALUENT (alirocumab) chez l'adulte dans le traitement de l'HFHe sont rappelées ci-après.

Lors de l'évaluation initiale (avis du 20/04/2016)¹¹ :

- **Dans l'étude de phase III EFC 12492 (FH I)**, randomisée en double aveugle *versus* placebo, réalisée chez 485 patients, après 24 semaines de traitement, une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S *versus* placebo Q2S : -48,8 % (1,6) dans le groupe alirocumab Q2S versus 9,1 % (1,6), différence -57,9 % (2,7), p < 0,0001. Dans cette étude, l'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 72,2% des patients du groupe alirocumab Q2S et 2,4 % du groupe placebo, OR 156 [48,9 ; 498,1], p < 0,0001 ;
- **Dans l'étude de phase III CL 1112 (ODYSSEY FH II)**, randomisée en double aveugle *versus* placebo, réalisée chez 247 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S *versus* placebo Q2S : - 48,7 % (1,9) dans le groupe alirocumab 75 mg Q2S versus 2,8% (2,8), différence -51,4 % (3,4), p < 0,0001. Dans cette étude, l'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 81,2% des patients du groupe alirocumab Q2S et 11 ,3% du groupe placebo, OR 52,2 [20,9 ; 130], p < 0,0001.
- **Dans l'étude de phase III EFC 12732 (HIGH FH)**, randomisée en double aveugle *versus* placebo, réalisée chez 106 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S *versus* placebo Q2S : -45,7 % (3,5) dans le groupe alirocumab Q2S versus -6,6% (1,6), différence -39,1 % (6,0), p < 0,0001. L'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 41% des patients du groupe alirocumab Q2S et 5,7% du groupe placebo, OR 11,7 [2,5 ; 53,5], p=0,0016.

¹¹ HAS. Avis de la Commission relatif à PRALUENT (alirocumab) en date du 20 avril 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2629896/fr/praluent-alirocumab-hypolipemiant-anti-pcsk9

La Commission a regretté l'absence de donnée *versus* ézétimibe chez les patients non contrôlés par des doses maximales tolérées de statines chez les patients avec HFHe.

Lors de la deuxième demande d'inscription (avis du 22 mars 2017)¹², les nouvelles données fournies concernaient la population HFHe sous LDL-aphérèse :

- **Dans l'étude ESCAPE**, randomisée en double aveugle versus placebo, réalisée chez 62 patients avec HFHe sous LDL-aphérèse, après 12 semaines de traitement, une réduction significative de la médiane du nombre de séances de LDL-aphérèses a été observée dans le groupe alirocumab 150 mg par rapport au groupe placebo avec une différence médiane de 0,750 [0,667 ; 0,833], p < 0,0001) ; les patients traités par alirocumab ont donc obtenu une réduction additionnelle de 75% du nombre de LDL-aphérèse versus les patients traités par placebo. Le nombre moyen des LDL-aphérèses par semaine a été de 0,128 (0,242) dans le groupe alirocumab et de 0,806 (0,191) dans le groupe placebo. Après 6 semaines de traitement, une réduction significative des taux de LDL-c (critère secondaire de jugement) a été observé dans le groupe alirocumab par rapport au placebo : -85 mg/dl (-53,7% [-58,2 ; -49,2]) dans le groupe alirocumab versus -7 mg/dl (1,6% [-4,7 ; 7,9], différence - 55,3% [-63,1 ; -47,5], p < 0,001, bénéfice net de -78 mg/dl.

La Commission a jugé que le critère de jugement principal utilisé dans cette étude avait un certain intérêt clinique (en termes de perception par le patient, i.e. séances de LDL-aphérèse évitées par rapport aux séances prévues) mais que la décision d'effectuer ou non une séance selon les centres ainsi que les modalités/fréquence de réalisation utilisées dans ce protocole en limitaient la transposabilité. De plus, elle a souligné que la décision de réaliser une séance de LDL-aphérèse avait été faite à partir du pourcentage de baisse du LDL-c et non sur le niveau de LDL-c, ce qui n'était pas directement transposable à la pratique quotidienne.

Lors de la réévaluation du 8 décembre 2021¹³, les nouvelles données fournies concernaient les patients ayant une contre-indication et/ou une intolérance aux statines et/ou à l'ézétimibe dans les hypercholestérolémies primaires familiales et non familiales ainsi qu'en prévention secondaire :

- **Dans l'étude de phase III ODYSSEY Outcomes**, l'analyse des données cliniques sur le critère de jugement principal (critère composite incluant : décès d'origine coronaire (y compris les causes indéterminées), IDM non fatal, AVC ischémique fatal ou non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation) en fonction ou non de l'exposition antérieure à une statine, a montré que le bénéfice de l'alirocumab est indépendant de cette exposition. Les seules données disponibles pour cette réévaluation provenaient d'une analyse post-hoc de cette étude, considérée comme exploratoire ; celle-ci suggérait une réduction relative du taux de LDL-c d'environ 60% avec l'alirocumab par rapport au niveau de base dans chacun des trois sous-groupes de traitement ;
- **Dans l'étude CHOICE I**, chez les patients ne recevant pas de statine, une différence moyenne relative de -52,4 % sur la réduction moyenne du LDL-C à S24 entre l'alirocumab 300 mg toutes les 4 semaines et le placebo (p < 0,0001) a été démontrée.

La Commission a jugé qu'il n'existe aucune démonstration d'un bon niveau preuve sur l'efficacité de PRALUENT (alirocumab) en termes de morbi-mortalité dans cette sous-population.

¹² HAS. Avis de la Commission relatif à PRALUENT (alirocumab) en date du 22 mars 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2757882/fr/praluent-alirocumab

¹³ HAS. Avis de la Commission relatif à PRALUENT (alirocumab) en date du 8 décembre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313574/fr/praluent-alirocumab

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette extension d'indication pédiatrique : étude EFC14643

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une **étude de phase III, comparative, randomisée en double aveugle versus placebo, multicentrique**, dont l'objectif était de **démontrer la supériorité de l'alirocumab par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c chez 153 enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe)** recevant une dose quotidienne stable et optimisée de statine associée ou non à d'autres traitements hypolipémiants ou une dose stable de traitement hypolipémiant autre qu'une statine en cas d'intolérance aux statines.

Les principaux critères d'inclusion de l'étude ont été les suivants :

- patients âgés de 8 à < 18 ans avec un poids corporel $\geq 25 \text{ kg}$;
- diagnostic d'HFHe établi sur le génotypage ou à défaut, sur les critères diagnostiques de Simon Broome ;
- taux de LDL-C $> 3,37 \text{ mmol/l} (> 130 \text{ mg/dL})$ malgré un traitement hypolipémiant optimisé à dose maximale tolérée pendant au moins 4 semaines (dose optimale stable de statine \pm autres hypolipémiants à dose stable, ou hypolipémiant autre qu'une statine à dose stable chez les patients intolérants aux statines).

Des patients ayant participé à l'étude de phase II DFI14223, multicentrique, en ouvert, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de l'alirocumab chez les enfants et les adolescents atteints d'HFHe ont pu être inclus dans cette étude de phase III.

La durée de la phase randomisée et en double aveugle de l'étude était de **24 semaines** avec un suivi ouvert de la tolérance de 80 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 31 mai 2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 31 août 2022. Elle a été conduite dans 43 centres dans 24 pays (22 centres européens dont 2 centres en France ayant inclus 3 patients).

Traitements reçus

Un total de **153 patients** a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) dans 2 cohortes de dosage consécutives (Q2S ou Q4S) pour recevoir en plus de leur traitement hypolipidémiant standard :

Cohorte Q2S (patients traités une fois toutes les 2 semaines ; n = 74) → schéma posologique NON validé dans l'AMM :

- **Groupe alirocumab (n = 49) :**
 - Chez les patients pesant moins de 50 kg :
 - jusqu'à la semaine 12 : 1 injection sous-cutanée (SC) d'alirocumab à 40 mg dans 0,5 mL une fois toutes les 2 semaines ;
 - à partir de la semaine 12¹⁴ :
 - pas d'adaptation posologique nécessaire : 1 injection SC d'alirocumab à 40 mg dans 0,5 mL une fois toutes les 2 semaines ;
 - en cas d'adaptation posologique nécessaire : 1 injection SC d'alirocumab à 75 mg dans 0,5 mL une fois toutes les 2 semaines ;
 - Chez les patients pesant $\geq 50 \text{ kg}$:

¹⁴ A la semaine 12, une adaptation posologique était possible si le taux de LDL-c était $\geq 110 \text{ mg/dL} [2,85 \text{ mmol/L}]$ à la semaine 8.

- jusqu'à la semaine 12 : 1 injection SC d'alirocumab à 75 mg dans 0,5 mL une fois toutes les 2 semaines ;
 - à partir de la semaine 12 :
 - pas d'adaptation posologique nécessaire : 1 injection SC d'alirocumab à 75 mg dans 0,5 mL une fois toutes les 2 semaines ;
 - en cas d'adaptation posologique nécessaire : 1 injection SC d'alirocumab à 150 mg dans 1 mL une fois toutes les 2 semaines ;
- **Groupe placebo (n = 25)**
- Chez les patients pesant moins de 50 kg : 1 injection SC de 0,5 mL une fois toutes les 2 semaines ;
 - Chez les patients pesant ≥ 50 kg : 1 injection SC de 1mL une fois toutes les 2 semaines.

Cohorte Q4S (patients traités une fois toutes les 4 semaines ; n = 79) → schéma posologique validé dans l'AMM :

- **Groupe alirocumab (n = 52) :**
 - Chez les patients pesant moins de 50 kg :
 - jusqu'à la semaine 12 : 1 injection sous-cutanée (SC) d'alirocumab à 150 mg dans 1 mL une fois toutes les 4 semaines ;
 - à partir de la semaine 12¹⁵ :
 - pas d'adaptation posologique nécessaire : 1 injection SC d'alirocumab à 150 mg dans 1 mL une fois toutes les 4 semaines (1 injection SC de placebo était administrée toutes les 4 semaines en alternance pour garantir 1 injection SC une fois toutes les 2 semaines et maintenir l'aveugle) ;
 - en cas d'adaptation posologique nécessaire : 1 injection SC d'alirocumab à 75 mg dans 0,5 mL une fois toutes les 2 semaines ;
 - Chez les patients pesant ≥ 50 kg :
 - jusqu'à la semaine 12 : 2 injections SC d'alirocumab à 150 mg dans 1 mL une fois toutes les 4 semaines ;
 - à partir de la semaine 12 :
 - pas d'adaptation posologique nécessaire : 2 injections SC d'alirocumab à 150 mg dans 1 mL une fois toutes les 4 semaines (2 injections SC de placebo étaient administrées toutes les 4 semaines en alternance pour garantir 2 injection SC une fois toutes les 2 semaines et maintenir l'aveugle) ;
 - en cas d'adaptation posologique nécessaire : 1 injection SC d'alirocumab à 150 mg dans 1 mL une fois toutes les 2 semaines (1 injection SC de placebo était administrée toutes les 2 semaines en alternance pour maintenir l'aveugle) ;
- **Groupe placebo (n = 27)**
- Chez les patients pesant moins de 50 kg : 1 injection SC de 1 mL une fois toutes les 4 semaines ;
 - Chez les patients pesant ≥ 50 kg : 2 injections SC de 1 mL une fois toutes les 4 semaines.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- la participation à l'étude de phase II (ODYSSEY KIDS8, DFI14223) : oui vs. non ;
- le poids à l'inclusion : < 50 kg vs. ≥ 50 kg.

¹⁵ A la semaine 12, une adaptation posologique était possible si le taux de LDL-c était ≥ 110 mg/dL [2,85 mmol/L] à la semaine 8.

Lors de la période en ouvert (à partir de la semaine 24), les patients recevaient alirocumab Q2S ou Q4S selon le schéma posologique attribué à la randomisation. À partir de la semaine 32, un ajustement posologique fonction de l'évolution de leur poids au cours de cette période était possible.

En ce qui concerne les traitements concomitants, les patients devaient maintenir une dose stable de traitement(s) hypolipémiant(s) jusqu'à la fin de la semaine 24 (fin de la période de traitement en double-aveugle). Aucun ajustement de dose, arrêt ou initiation d'autres statines ou d'autre traitement hypolipémiant n'était autorisé au cours de cette période, sauf circonstances exceptionnelles selon le jugement de l'investigateur. Pendant les 80 semaines de la période de traitement en ouvert, la dose de statine devait être maintenue sauf en cas de raison médicale.

Il est à noter qu'en raison du schéma posologique retenu par l'AMM, correspondant à celui de la cohorte Q4S, les résultats présentés dans le présent avis portent uniquement sur les 79 patients recevant le traitement une fois toutes les 4 semaines (cohorte Q4S).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des 79 patients de la cohorte Q4S ont été comparables entre les 2 groupes de traitement et étaient les suivantes :

- **l'âge moyen était de 13,0 ans** avec une majorité des patients âgés de 12 ans ou plus : 32 (61,5 %) dans le groupe alirocumab et 17 (63,0 %) dans le groupe placebo. Quinze patients (19 %) étaient âgés de moins de 10 ans, dont 8 (15,4 %) dans le groupe alirocumab et 7 (25,9 %) dans le groupe placebo ;
- plus de la moitié des patients étaient de sexe féminin : 34 (65,4 %) dans le groupe alirocumab et 15 (55,6 %) dans le groupe placebo ;
- le poids moyen à l'inclusion était de 53,4 kg. Les patients avaient le plus souvent un poids supérieur ou égal à 50 kg (alirocumab : 32 patients [61,5 %] ; placebo : 17 patients [63,0 %]) ;
- le diagnostic d'hypercholestérolémie a été confirmé par génotypage pour 76 patients (96,2 %) de la cohorte Q4S ; pour les 3 autres patients, le diagnostic a été confirmé exclusivement sur la base des critères cliniques de Simon Broome ;
- le délai médian entre le diagnostic d'HFHe et l'entrée dans l'étude était de 2,11 ans ;
- **à l'inclusion, 72 patients (91,1 %) étaient traités par une statine, dont la majorité (71 patients [89,9 %]) étaient traités à dose maximale¹⁶** (les autres patients ne recevaient pas la dose maximale de statine en raison d'une mauvaise tolérance à dose plus élevée) et **24,1 % des patients avaient reçu un traitement hypolipémiant autre qu'une statine** (associé ou non à une statine) **dont 20,3 % seulement avaient reçu de l'ézétimibe** ;
- **huit patients (10,1 %) étaient intolérants aux statines selon la définition du protocole¹⁷** ;
- la plupart des patients (97,5 %) avaient des antécédents cardiovasculaires familiaux ou des facteurs de risque cardiovasculaires ;
- **la concentration moyenne de LDL-c à l'inclusion était de 176,79 mg/dL dans le groupe alirocumab et de 176,57 mg/dL dans le groupe placebo.**

Parmi les 79 patients de la cohorte Q4S, 49 patients (94,2 %) du groupe alirocumab et 26 patients (96,3 %) du groupe placebo ont terminé la période randomisée en double aveugle. Les raisons d'arrêt ont été : la survenue d'événements indésirables pour 2 patients du groupe alirocumab et un arrêt lié à la COVID-19 pour 1 autre patient du groupe alirocumab.

¹⁶ Définie comme la dose maximale tolérée de statine en raison d'un effet indésirable à une dose plus élevée.

¹⁷ Dans l'étude EFC14643, un patient intolérant aux statines était défini comme un patient étant incapable de tolérer au moins 2 statines : une statine à la dose quotidienne initiale la plus faible et une autre statine à n'importe quelle dose ou un patient ne recevant pas une dose quotidienne de statine (par ex : patient recevant 1 à 3 doses de statine par semaine).

Pendant la période randomisée en double aveugle, aucun changement dans le traitement hypolipé-miant concomitant n'a été réalisé.

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** était la **variation de la concentration de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion** évalué sur la population ITT¹⁸ à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées. Il était testé avec un risque alpha bilatéral de 2,5 % (du fait des 2 cohortes Q2S et Q4S).

Des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole sur le critère de jugement principal selon la méthode des moindres carrés sur les variables suivantes : poids (< 50 kg ; ≥ 50 kg), sexe (homme ; femme), âge (<12 ; ≥12 ans) et taux de LDL-c à l'inclusion (< 160 mg/dL ; ≥ 160 mg/dL).

Les critères de jugement secondaires, évalués selon une procédure séquentielle afin de contrôler l'erreur de type I avec un risque alpha bilatéral de 0,05, concernaient l'évaluation des paramètres lipidiques aux semaines 12 et 24 et étaient hiérarchisés dans l'ordre suivant :

1. Variation de la concentration en LDL-c à la semaine 12 par rapport à l'inclusion ;
2. Variation de la concentration en Apo B à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
3. Variation de la concentration en non-HDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
4. Variation de la concentration en cholestérol total à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
5. Variation relative de la concentration en Apo B à la semaine 12 par rapport à l'inclusion ;
6. Variation de la concentration en cholestérol non-HDL à la semaine 12 par rapport à l'inclusion ;
7. Variation de la concentration en cholestérol total à la semaine 12 par rapport à l'inclusion ;
8. Pourcentage de patients atteignant un taux de LDL-c inférieur à 130 mg/dL (3,37 mmol/L) à la semaine 24 ;
9. Pourcentage de patients atteignant un taux de LDL-c inférieur à 130 mg/dL (3,37 mmol/L) à la semaine 12 ;
10. Pourcentage de patients ayant atteint un taux de LDL-c inférieur à 110 mg/dL (2,84 mmol/L) à la semaine 24 ;
11. Pourcentage de patients atteignant un taux de LDL-c inférieur à 110 mg/dL (2,84 mmol/L) à la semaine 12 ;
12. Variation de la concentration en Lp (a) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
13. Variation de la concentration en Lp (a) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion ;
14. Variation de la concentration en HDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
15. Variation de la concentration en triglycérides à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
16. Variation de la concentration en Apo A-1 à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
17. Variation de la concentration en HDL-c à la semaine 12 par rapport à l'inclusion ;
18. Variation de la concentration en triglycérides à la semaine 12 par rapport à l'inclusion ;
19. Variation de la concentration en Apo A-1 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 24, l'alirocumab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation de la concentration de LDL-c par rapport à l'inclusion : - 38,2 % vs - 4,4 % : Δ = - 33,8 % (IC_{97,5%} = [- 46,4 ; - 21,2] ; p < 0,0001). A la semaine 24, la concentration moyenne en LDL-c a été de 109,9 mg/dL dans le groupe alirocumab et de 161,3 mg/dL dans le groupe placebo.

¹⁸ Population ITT (*Intention To Treat*) : correspondant à l'ensemble des patients randomisés dans l'étude.

Il est à noter que les résultats des analyses en sous-groupe prévues au protocole selon les critères de stratification (poids, sexe, âge et taux de LDL-c à l'inclusion) sont cohérents avec ceux présentés dans la population globale.

À la semaine 104, les résultats de la période en ouvert suggèrent une variation moyenne de la concentration de LDL-c par rapport à l'inclusion de - 23,4 % dans le groupe ayant reçu l'alirocumab au cours de la période randomisée en double aveugle ($n = 46$) et de - 27,6 % dans le groupe ayant reçu du placebo au cours de la période randomisée en double aveugle ($n = 25$).

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

Les analyses sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentées dans le Tableau 2 et ont montré des différences statistiquement significatives en faveur de l'alirocumab par rapport au placebo sur les 12 premiers critères de jugement relatifs à l'évaluation des paramètres lipidiques. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le 13^{ème} critère de jugement (variation de la concentration en Lipoprotéine (a) à la semaine 12), ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants.

Tableau 2 – Étude EFC14643 : résultats de l'analyse des critères secondaires hiérarchisés (cohorte Q4S)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Résultats	p-value
1- Variation de [LDL-c] entre l'inclusion et la semaine 12	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de - 41,5 %	< 0,0001
2-Variation de [Apo-B] entre l'inclusion et la semaine 24	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de - 30,7 %	< 0,0001
3-Variation de [non-HDL-c] entre l'inclusion et la semaine 24	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de - 31,9 %	< 0,0001
4-Variation de [cholestérol total] entre l'inclusion et la semaine 24	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de - 23,3 %	< 0,0001
5-Variation de [Apo-B] entre l'inclusion et la semaine 12	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de - 32,8 %	< 0,0001
6-Variation de [non-HDL-c] entre l'inclusion et la semaine 12	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de - 37,5 %	< 0,0001
7-Variation de [cholestérol total] entre l'inclusion et la semaine 12	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de - 27,9 %	< 0,0001
8-Proportion de patients avec [LDL-c] < 130 mg/dL à la semaine 24	OR vs placebo de 14,9	< 0,0001
9-Proportion de patients avec [LDL-c] < 130 mg/dL à la semaine 12	OR vs placebo de 40,9	< 0,0001
10-Proportion de patients avec [LDL-c] < 110 mg/dL à la semaine 24	OR vs placebo de 43,1	0,0006
11-Proportion de patients avec [LDL-c] < 110 mg/dL à la semaine 12	OR vs placebo de 104,8	0,0005
12-Variation de [Lp (A)] entre l'inclusion et la semaine 24	Différence moyenne ajustée vs placebo de - 24,9 %	0,0043
13-Variation de [Lp (A)] entre l'inclusion et la semaine 12	Différence moyenne ajustée vs placebo de - 13,5 %	NS
Variation de [HDL-C] entre l'inclusion et la semaine 24	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de 4,4 %	-
14-Variation de [TG] à jeun entre l'inclusion et la semaine 24	Différence moyenne ajustée vs placebo de - 19 %	-

15-Variation de [Apo-A1] entre l'inclusion et la semaine 24	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de 8,9 %	-
16-Variation de [HDL-C] entre l'inclusion et la semaine 12	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de 7,5 %	-
17-Variation de [TG à jeun] entre l'inclusion et la semaine 12	Différence moyenne ajustée vs placebo de - 8,1 %	-
18-Variation de [Apo-A1] entre l'inclusion et la semaine 12	Différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo de 5,7 %	-

[Apo-A1/B] : concentration en apoprotéine A1 ou B ; [LDL-C] : concentration en Low density lipoprotein cholesterol ; [HDL-C] : concentration en High density lipoprotein cholesterol ; [Lp (A)] : concentration en lipoprotéine A ; OR : odd-ratio ; NS : non significatif.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude EFC14643 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Pour rappel, chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquents de l'alirocumab aux doses recommandées dans les études cliniques ayant inclus un total de 2 856 patients exposés ont été **des réactions locales au site d'injection (6,1 %), des symptômes des voies aériennes supérieures (2,0 %) et un prurit (1,1 %)**. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement chez les patients traités par alirocumab ont été des réactions locales au site d'injection. Le profil de sécurité de l'alirocumab dans l'étude de morbi-mortalité cardiovasculaire ODYSSEY OUTCOMES (18 924 patients inclus) a été conforme au profil global de sécurité décrit dans les essais contrôlés de phase III. Aucune différence n'a été observée dans le profil de sécurité entre les deux doses (75 mg et 150 mg) utilisées durant les études de phase III.

Des réactions allergiques générales, dont le prurit, ainsi que des réactions allergiques rares et parfois graves, telles qu'hypersensibilité, eczéma nummulaire, urticaire et vascularite d'hypersensibilité ont été rapportées avec l'alirocumab dans les études cliniques. Des cas d'angioedème ont été rapportés depuis la commercialisation.

Depuis le dernier dossier soumis en 2021 à la HAS dans le cadre de la réévaluation du SMR dans la sous-population de patients ayant une intolérance ou une contre-indication aux statines et/ou à l'ézetimibe (avis du 8 décembre 2021), un PBRER (*Periodic Benefit Risk Evaluation Report*) couvrant la période du 25 juillet 2020 au 24 juillet 2021 a été soumis à l'EMA le 22 septembre 2021 et **aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié**.

Chez l'enfant, dans l'étude EFC14643, un total de 101 patients pédiatriques (49 dans la cohorte Q2S et 52 dans la cohorte Q4S) ont reçu au moins une dose d'alirocumab durant la période randomisée en double aveugle. La durée moyenne d'exposition au traitement a été similaire durant cette période entre les différents groupes de traitement et dans les 2 cohortes (23,7 vs. 24,1 semaines dans la cohorte Q2S et 22,9 vs. 23,9 semaines dans la cohorte Q4S respectivement pour l'alirocumab et pour le placebo). Durant la période en ouvert qui a inclus un total de 145 patients, la durée moyenne d'exposition à l'alirocumab a été similaire dans les 2 cohortes (76,5 semaines dans la cohorte Q2S et 79,7 semaines dans la cohorte Q4S).

Plus de la moitié des patients a rapporté au moins un EI, que ce soit dans chaque groupe de traitement (alirocumab et placebo) durant la période randomisée en double aveugle ou au cours de la période en ouvert (jusqu'à 104 semaines de traitement). L'incidence des événements indésirables (EI) survenus au cours du traitement a été comparable entre les deux cohortes de traitement (Q2S et Q4S).

Les EI les plus fréquemment rapportés avec l'alirocumab ont été les rhinopharyngites, les infections des voies aériennes supérieures, les céphalées et les réactions au site d'injection (ces dernières étant considérés comme liées au traitement par alirocumab dans la majorité des cas).

Les EI graves rapportés avec l'alirocumab au cours de l'étude ont été les suivants : un cas de dépression majeure, un cas de hernie abdominale, un cas de douleur abdominale, un cas de syndrome sympathique cervical postérieur, un cas de pharyngite à streptocoques, un cas de pneumonie, un cas d'hypertension, un cas de calcul urinaire, un cas d'appendicite, un cas d'angine de poitrine associée à une myocardite, un cas de rupture ligamentaire et 4 cas de syncopes (dont 2 considérées comme liées au traitement par alirocumab par les investigateurs mais non liées au traitement selon le laboratoire).

Durant la période randomisée en double aveugle, aucun patient dans la cohorte Q2S et 2 patients du groupe alirocumab de la cohorte Q4S ont rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement (troubles de l'attention et de la mémoire chez un patient et syncope chez l'autre patient). Durant la période en ouvert, un patient de la cohorte Q2S a rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (concentration en LDL fortement diminuée) ; aucun des patients de la cohorte Q4S n'a rapporté d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Aucun décès n'a eu lieu au cours de l'étude.

Le profil de sécurité pédiatrique de l'alirocumab rapporté jusqu'à 104 semaines de traitement chez des enfants et des adolescents âgés de 8 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote a été comparable à celui déjà connu chez l'adulte. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

Le résumé des risques du PGR de PRALUENT (alirocumab) (version 8.0, 12/10/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Réactions systémiques d'hypersensibilité.
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

En France, l'alirocumab fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance sous la responsabilité du CRPV de Nantes. En dehors des activités de routine en pharmacovigilance (informations dans le RCP), il n'y a pas de mesure additionnelle de réduction du risque.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Au total, **PRALUENT (alirocumab)** a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle (étude EFC14643), conduite chez 153 enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) recevant une dose quotidienne stable et optimisée de statine associée ou non à d'autres traitements hypolipémiants ou une dose stable de traitement hypolipémiant, autre qu'une statine, en cas d'intolérance aux statines (**dont 79 enfants recevant la posologie de l'AMM et représentant la cohorte d'intérêt Q4S**) :

- sur la réduction de la concentration de LDL-c par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal biologique) avec une quantité d'effet modérée de - 33,8 % (IC97,5% = [-46,4 ; - 21,2] ; p < 0,0001) ;
- sur d'autres paramètres lipidiques évalués aux semaines 12 et 24 par rapport à l'inclusion (critères de jugement secondaires hiérarchisés) tels que les réductions de la concentration d'ApoB, de non-HDL-c, de cholestérol total et la proportion de patients atteignant une concentration de LDL-c inférieure à 130 mg/dL ou à 110 mg/dL. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le 13ème critère de jugement (variation de la concentration en Lipoprotéine (a) à la semaine 12), ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants.

Le profil de sécurité pédiatrique de l'alirocumab rapporté jusqu'à 104 semaines de traitement chez des enfants et des adolescents âgés de 8 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote a été comparable à celui déjà connu chez l'adulte. **Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans l'étude clinique pédiatrique.**

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

- le faible effectif de l'étude clinique pédiatrique (79 enfants recevant la posologie de l'AMM et représentant la cohorte d'intérêt Q4S) et la quantité d'effet modérée par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c au regard de celle observée chez l'adulte (réduction moyenne de plus de 50 % chez les adultes dans les études FH I et ODISSEY FH II) ;
- l'absence, à ce jour, de données justifiant de l'efficacité de l'alirocumab en termes de morbi-mortalité (critères MACE) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Il est toutefois à noter que le taux de LDL-C est considéré par l'EMA comme un critère de jugement de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires¹⁹ même si cette validité est néanmoins discutée ;
- la majorité des patients inclus dans l'étude EFC14643 n'ont pas reçu un traitement hypolipémiant optimisé tel que préconisé dans les recommandations²⁰ puisque seulement 20,3 % des enfants inclus avaient reçu de l'ézétimibe, ce qui ne permet pas d'exclure une surestimation de l'effet de l'alirocumab ;
- les données d'efficacité à 104 semaines (période ouverte réalisée chez 145 patients) suggèrent une réduction moins importante du taux de LDL-c (-23,4 % dans le groupe ayant reçu alirocumab au cours de la période randomisée en double aveugle [n = 46] et -27,6 % dans le groupe ayant reçu du placebo au cours de la période randomisée en double aveugle [n = 25]) ;

¹⁹ EMA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-clinical-investigation-medical-products-treatment-lipid-disorders_en.pdf

²⁰ Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guide-lines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 1 janv 2020;41(1):111-88.

- un profil de tolérance en pédiatrie jugé acceptable mais avec des incertitudes qui persistent concernant l'impact de la réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives et le développement staturo-pondéral des enfants ;
- l'absence de données d'observance ou de qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance en pédiatrie, un effet de l'alirocumab est attendu sur la réduction du taux de LDL-c chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 8 ans ayant une HFHe. Néanmoins, dans cette population, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est que partiellement démontré et l'impact sur la qualité de vie reste à démontrer.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

PRALUENT (alirocumab) doit être utilisé en 3^{ème} intention chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée (LDL-c > 130 mg/dL) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé.

PRALUENT (alirocumab) peut être utilisé en monothérapie chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote uniquement en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

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

PRALUENT (alirocumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM de la population pédiatrique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- limités à REPATHA (évolocumab) chez les patients pédiatriques à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée (LDL-c > 130 mg/dL) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée ;
- il n'existe pas de CCP chez les enfants âgés de 8 et 9 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée (LDL-c > 130 mg/dL) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les maladies cérébrovasculaires et cardiovasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie hétérozygote peuvent engager le pronostic vital et impacter la qualité de vie en cas de séquelles handicapantes.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ L'efficacité de PRALUENT (alirocumab) en association à d'autres hypolipémiants a été démontrée sur la réduction du taux de LDL-c. L'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a donc été que partiellement démontrée à ce jour. Cependant, le rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 130 \text{ mg/dL}$) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence élevée ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin médical compte tenu :
 - de l'impact démontré de PRALUENT (alirocumab) sur la réduction du taux de LDL-c mais en l'absence d'un impact complètement démontré sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence de démonstration d'un impact de PRALUENT (alirocumab) sur la qualité de vie et l'organisation des soins.

PRALUENT (alirocumab) 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 PRALUENT (alirocumab) aux dosages de 75 mg, 150 mg et 300 mg, solution injectable, est :

- **important en pédiatrie uniquement chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) insuffisamment contrôlée ($LDL-c > 130 \text{ mg/dL}$) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, 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.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM de la population pédiatrique.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de PRALUENT (alirocumab) aux dosages de 75 mg, 150 mg et 300 mg, solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM dans la population pédiatrique ;**

- défavorable à l'inscription de PRALUENT (alirocumab) aux dosages de 75 mg, 150 mg et 300 mg, solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM de la population pédiatrique.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de PRALUENT (alirocumab) par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c à 24 semaines (critère de jugement principal biologique) dans une étude randomisée comparative en double aveugle, avec une quantité d'effet modérée (- 33,8 % ; IC_{97,5%} = [- 46,4 ; - 21,2] ; p < 0,0001) ;
- de l'absence de donnée sur un éventuel effet de l'alirocumab sur la morbidité et mortalité chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans ;
- du profil de tolérance pédiatrique jugé acceptable mais avec des incertitudes qui persistent concernant l'impact de la réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives et le développement staturo-pondéral des enfants ;
- de l'absence de données d'observance ou de qualité de vie ;
- du besoin médical actuellement partiellement couvert ;

la Commission considère que PRALUENT (alirocumab) aux dosages de 75 mg, 150 mg et 300 mg, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans.

Dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM de la population pédiatrique : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de PRALUENT (alirocumab) correspond aux enfants et adolescents à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) :

- qui sont insuffisamment contrôlés (LDL-c > 130 mg/dL) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée ;
- ou qui présentent une contre-indication ou une intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézetimibe.

La prévalence de l'HFHe est estimée à 1/250 patients²¹. Au 1er janvier 2024, selon les données de l'INSEE²², environ 6 880 000 français étaient âgés de 10 à 17 ans inclus et 1 630 000 étaient âgés de

²¹ 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.

²² INSEE <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004>

8 à 9 ans inclus. Ainsi, le nombre de patients pédiatriques présentant une HFHe est estimé à 27 520 enfants et 6 520 enfants respectivement sur ces 2 classes d'âge, soit un total de 34 040 enfants.

Selon les dernières données du registre REFERCHOL²³, 38 % des patients inclus âgés de 10 à 17 ans avec une HFHe traitée par une statine en association à l'ézétimibe n'atteignaient pas l'objectif de 135 mg/dL de LDL-c. Ce pourcentage semble plus élevé pour les patients inclus âgés de 8 à 9 ans inclus présentant une HFHe traitée par une statine en association à l'ézétimibe puisque 50 % d'entre eux n'atteindraient pas l'objectif de 135 mg/dL de LDL-c selon les données de ce registre.

Ainsi, le nombre de patients âgés de 8 à 17 ans présentant une HFHe non contrôlée malgré un traitement par statine + ézétimibe en France peut être estimé au maximum à 13 700 patients : 3 260 patients dans la classe d'âge des 8-9 ans inclus et 10 450 patients dans la classe d'âge des 10 -17 ans inclus. Il est toutefois à noter que la majorité des patients du registre REFERCHOL à partir desquels a été réalisée l'estimation n'avait pas reçu un traitement hypolipémiant à dose maximale tolérée, ce qui peut induire une surestimation de la population cible de PRALUENT (alirocumab).

En ce qui concerne la population pédiatrique présentant une contre-indication ou une intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe, elle ne peut être estimée et n'a pas été prise en compte dans ce calcul de population cible ; néanmoins, elle semble être faible d'après avis d'experts.

La population cible de PRALUENT (alirocumab) peut être estimée au maximum à 13 700 patients âgés de 8 à 17 ans inclus.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

➔ Recommandations particulières

La Commission recommande le statut de médicament d'exception et alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment les enfants et adolescents ne recevant pas un traitement hypolipémiant optimisé lorsqu'il est possible.

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

²³ État des lieux de l'hypercholestérolémie familiale dans la population pédiatrique selon REFERCHOL - Janv.2024. Données non publiées.