**AVIS SUR LES MEDICAMENTS**

évolocumab

# REPATHA 140 mg,

**solution injectable en stylo prérempli**

Réévaluation

**Adopté par la Commission de la transparence le 27 mars 2024**

- **Hypercholestérolémie**
- **Adulte / Adolescent / Enfant**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au maintien du remboursement dans les indications suivantes :**

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

Chez l'adulte et l'enfant à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) :

- Adultes, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse :
  - 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.
- Enfants et adolescents à partir de 10 ans insuffisamment contrôlés (LDL-c > 130 g/L) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément d'un régime alimentaire :
  - 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.

### Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

Chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé :

- 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.

**Place dans la stratégie thérapeutique**

**Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission (avis du 16/12/2015, du 05/09/2018, du 08/12/2021 et du 06/04/2022) :**

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

REPATHA (évolocumab) doit être utilisé en 3ème intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les adultes et l'enfant à partir de 10 ans, atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

REPATHA (évolocumab) doit être utilisé en 3ème 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 adultes présentant une HFHe à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- Chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une HFHe diagnostiquée selon les critères de Wiegman, insuffisamment contrôlés (LDL-c > 1,30 g/L) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée.

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

### Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire)

REPATHA (évolocumab) doit être utilisé en 3ème intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé :

- 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.

Peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (5 % à 10 %) ; la place de REPATHA (évolocumab) ne peut donc être établie dans cette population.

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

**Service médical rendu (SMR)**

**Les nouvelles données présentées fondées sur les résultats de l'étude d'extension FOURIER-OLE avec un suivi médian de traitement de 5 ans ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission (avis du 16/12/2015, du 05/09/2018, du 08/12/2021 et du 06/04/2022) :**

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

**Maintien du SMR important** dans l'indication de l'AMM (avis du 16/12/2015 et du 06/04/2022).

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

**Maintien du SMR important uniquement :**

- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes présentant une HFHe, insuffisamment contrôlés par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse (avis du 05/09/2018) ;
- en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlés par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe (avis du 08/12/2021) ;
- chez les patients enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlés (LDLc > 1,30 g/L) 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 du 06/04/2022).

**Maintien du SMR insuffisant dans les autres situations de l'AMM.**

### Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire)

**Maintien du SMR important uniquement :**

Chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé :

- en association à un traitement hypolipémiant optimisé (avis du 05/09/2018) ;
- ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe (avis du 08/12/2021).

**SMR insuffisant dans les autres situations de l'AMM.**

## Intérêt de santé publique (ISP)

Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

## Amélioration du Service médical rendu (ASMR)

**Les nouvelles données présentées fondées sur les résultats de l'étude d'extension FOURIER-OLE avec un suivi médian de traitement de 5 ans ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission (avis du 16/12/2015, du 05/09/2018, du 08/12/2021 et du 06/04/2022) :**

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

REPATHA (évolocumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie de prise en charge de l'adulte et l'enfant à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes (avis du 16/12/2015 et du 06/04/2022).

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

REPATHA (évolocumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie de prise en charge des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) :

| | |
|---|---|
| | – Adultes, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse :<br>• En association à un traitement hypolipémiant optimisé (avis du 05/09/2018) ;<br>• Ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe (avis du 08/12/2021).<br>– Enfants et adolescents à partir de 10 ans insuffisamment contrôlés (LDL-c > 130 g/L) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément d'un régime alimentaire :<br>• En association à un traitement hypolipémiant optimisé ;<br>• Ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe (avis du 06/04/2022).<br><br>**Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire)**<br>REPATHA (évolocumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé :<br>– En association à un traitement hypolipémiant optimisé (avis du 05/09/2018) ;<br>– Ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe (avis du 08/21/2021). |
| **Population cible** | La population cible de REPATHA (évolocumab) dans le cadre de l'indication de l'AMM a été modifiée par rapport aux précédents avis compte tenu de l'actualisation des données épidémiologiques. **Au total, elle peut être estimée, à ce jour, à environ 90 800 patients.** |
| **Recommandations particulières** | ➔ **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**<br>La Commission maintient ses recommandations à savoir :<br>– Elle recommande le statut de médicament d'exception. Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment :<br>• les patients qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire,<br>• les patients ne recevant pas un traitement optimisé lorsqu'il est possible.<br><br>La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de REPATHA (évolocumab) lors de ses prochaines évaluations. |

# Sommaire


1. Contexte 6

2. Environnement médical 11

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée 11

2.2 Prise en charge actuelle 12

2.3 Couverture du besoin médical 15

3. Synthèse des données 15

3.1 Données disponibles 15

3.2 Synthèse des données d'efficacité 15

3.2.1 Rappel des données cliniques d'efficacité précédemment examinées par la Commission 15

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation 20

3.3 Profil de tolérance 22

3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission 22

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation 24

3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) 25

3.4 Modification du parcours de soins 25

4. Discussion 25

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 26

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 26

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 27

5.3 Service Médical Rendu 27

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 29

5.5 Population cible 30

5.6 Autres recommandations de la Commission 33



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 – Mars 2024

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation | Réévaluation à la demande du laboratoire |
|---|---|
| **Précisions** | Demande de réévaluation par le laboratoire sur les populations cibles et intégration des nouvelles données de l'étude FOURIER-OLE |
| **Indications concernées par l'évaluation** | **Indications de l'AMM :**<br><br>« **Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte :**<br>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 (HFHe), en complément d'un régime alimentaire :<br>– 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,<br>– seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.<br>**Hypercholestérolémie familiale homozygote (**HFHo) **:**<br>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.<br>**Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie :**<br>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 :<br>– en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,<br>– seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. » |
| **DCI (code ATC)**<br>**Présentations concernées** | évolocumab (C10AX13)<br>**REPATHA 140 mg, solution injectable en stylo prérempli**<br>– 1 stylo prérempli en verre (SureClick) de 1 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 300 285 8 2)<br>– 2 stylos préremplis en verre (SureClick) de 1 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 300 285 9 9)<br>– 3 stylos préremplis en verre (SureClick) de 1 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 300 286 0 5)<br>– 6 stylos préremplis en verre (SureClick) de 1 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 300 286 1 2) |
| **Listes concernées** | Sécurité Sociale (articleL.162-17 du CSS)<br>Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| **Laboratoire** | AMGEN SAS |

| | |
|---|---|
| **AMM (Autorisation de mise sur le marché)** | Date initiale (procédure centralisée) : 17 juillet 2015<br>Extension d'indication dans la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : 8 mai 2018<br>Extension d'indication dans la population pédiatrique : 26 novembre 2021<br>REPATHA fait l'objet d'un PGR européen<br>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non |
| **Conditions et statuts** | **Conditions de prescription et de délivrance**<br>– Liste I<br>– Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en médecine interne, en médecine vasculaire ou en neurologie.<br>– Renouvellement non restreint.<br>**Statut particulier**<br>REPATHA (évolocumab) est un médicament d'exception et toute prescription (initiation et renouvellement) de REPATHA (évolocumab) est soumise à une demande d'accord préalable (DAP) du service médical de l'Assurance Maladie depuis le 15 décembre 2020. |
| **Posologie dans les indications évaluées** | – *Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote)*<br>Adultes et patients pédiatriques (à partir de 10 ans)<br>La dose recommandée d'évolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.<br>– *Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans*<br>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.<br>– *Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie chez l'adulte*<br>La dose recommandée d'évolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.<br>Pour plus de précision, se référer au RCP |
| **Classe pharmaco-thérapeutique** | 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** | **AMM aux Etats-Unis** :<br>La spécialité REPATHA (évolocumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé non superposable à l'AMM européenne. Le libellé de l'AMM de REPATHA (évolocumab) aux Etats-Unis est :<br>– *« In adults with established cardiovascular disease to reduce the risk of myocardial infarction, stroke, and coronary revascularization;* |

| | |
|---|---|
| | – *As an adjunct to diet, alone or in combination with other low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c)-lowering therapies, in adults with primary hyperlipidemia, including heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), to reduce LDL-c;*<br>– *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;*<br>– *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. »* |
| **Rappel des évaluations précédentes** | **Avis du 16/12/2015[1] - Inscription** :<br>**Indications concernées**<br>– « Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte<br>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 :<br>• 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,<br>• seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.<br>– Hypercholestérolémie familiale homozygote<br>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.<br>L'effet de REPATHA sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »<br>La Commission a octroyé :<br>– un SMR **insuffisant** dans les hypercholestérolémie primaires ou les dyslipidémies mixtes, et<br>– un SMR **important et une ASMR IV** dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes.<br><br>**Avis du 05/09/2018[2] - Nouvel examen à la suite du dépôt de nouvelles données et extension d'indication**<br>**Indications concernées**<br>– « Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte<br>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 :<br>• 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,<br>• seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. |

[1] HAS. Avis de la Commission relatif à REPATHA (évolocumab) en date du 16 décembre 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2586918/fr/repatha-evolocumab-anti-pcsk9
[2] HAS. Avis de la Commission relatif à REPATHA (évolocumab) en date du 5 septembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2869374/fr/repatha-evolocumab-anti-pcsk9

– 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.

La Commission a octroyé :

– **un SMR important et une ASMR V** uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les :
  - 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 ≥ 0,7 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 HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse.
– **un SMR insuffisant** 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 :
  - 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
  - Les patients ne recevant pas un traitement optimisé par hypolipémiant.

**Avis du 08/12/2021[3] - Réévaluation du SMR à la demande de la Commission :**

**Indications**

– « Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

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

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

– 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

[3] HAS. Avis de la Commission relatif à REPATHA (évolocumab) en date du 8 décembre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313603/fr/repatha-evolocumab

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.

**Périmètre de l'indication concernés par la demande de réévaluation**

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 :

– 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 ≥ 0,7 g/L).

La Commission a octroyé un SMR **important** et une **ASMR V** en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou l'ézétimibe, chez :

– les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
– 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 ≥ 0,7 g/L)

en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

### Avis du 06/04/2022[4] – Extension d'indication pédiatrique

**Indications concernées**

– « Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

REPATHA est indiqué […] 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 les enfants âgé de 10 et 11 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. »

La Commission a octroyé :

– dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote :
  - **un SMR Important et une ASMR V** chez les patients enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée (LDLc > 130 g/L) par un

[4] HAS. Avis de la Commission relatif à REPATHA (évolocumab) en date du 6 avril 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3338762/fr/repatha-evolocumab-hypercholesterolemie-familiale-heterozygote-hfhe

| | |
|---|---|
| | 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.<br>• **un SMR insuffisant** dans les autres situations cliniques de l'AMM, notamment en cas de traitement hypolipémiant non optimisé.<br>– dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote :<br>**un SMR important et une ASMR IV** chez les enfants et adolescents âgés de 10 et 11 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. |
| **Évaluation par la Commission** | – Calendrier d'évaluation :<br>• Date d'examen : 13 mars 2024.<br>• Date d'adoption : 27 mars 2024.<br>– Expertise externe : Non. |

# 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 entrainant à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

**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.

**Épidémiologie**

Les hypercholestérolémies polygéniques (non familiales) représentent la très large majorité des hypercholestérolémies primaires et concerneraient environ 30 % de la population en France[5]. En ce qui concerne les formes génétiques, la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) serait comprise entre 1/200 et 1/250 et l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est plus rare avec une prévalence estimée entre 1/250 000 et 1/360 000[6].

[5] C. Lecoffre, A.-L. Perrine, V. Olié, Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes en France en 2015. Étude Esteban. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, Volume 66, Supplement 1, 2018, Page S8, ISSN 0398-7620.
[6] Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023 Jul 1;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197. PMID: 37130090; PMCID: PMC10314327.

## 2.2 Prise en charge actuelle[6]

La prise en charge de l'hypercholestérolémie varie en fonction du risque cardiovasculaire du patient (incluant l'existence d'antécédents de maladies cardiovasculaires), de la concentration en LDL-c et de l'objectif visé. Elle a pour objectif de réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires.

Les mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation des graisses, exercice physique) et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, diabète…) sont systématiquement recommandées chez tous les patients nécessitant une prévention cardiovasculaire. Un traitement hypolipémiant médicamenteux sera d'emblée associé aux mesures hygiéno-diététiques chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé en prévention primaire (tel qu'une hypercholestérolémie familiale) et chez tous les patients en prévention secondaire.

En prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires, les statines sont recommandées en première intention de traitement médicamenteux. Il est recommandé d'utiliser une statine de forte intensité jusqu'à la plus forte dose tolérée pour atteindre les objectifs fixés pour chaque niveau de risque cardiovasculaire. Une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance.

Si les objectifs ne sont pas atteints avec la dose maximale tolérée d'une statine, l'association avec l'ézétimibe est recommandée. L'ajout d'un séquestrant biliaire (cholestyramine) est évoquée comme alternative mais la recommandation de faible niveau de preuve et sa tolérance digestive très médiocre font que cette molécule n'est quasiment plus utilisée.

Si l'ajout de l'ézétimibe à une statine à une dose maximale tolérée ne permet pas d'atteindre l'objectif de LDL-C, l'addition d'un anti-PCSK9 est recommandée uniquement chez les patients à très haut-risque cardiovasculaire :

- en prévention secondaire en cas d'hypercholestérolémie familiale ou non ;
- en prévention primaire avec un autre facteur de risque majeur en cas d'hypercholestérolémie familiale.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

#### 1. Dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de REPATHA (évolocumab) sont les médicaments ou tout autre thérapeutique utilisés en 3ème intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (statine + ézétimibe) chez les adultes et l'enfant à partir de 10 ans, atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).

**➔ Traitements médicamenteux**

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans ce périmètre d'indication.

**➔ Traitements non-médicamenteux**

Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées chez certains patients avec une HFHo, en association aux médicaments hypolipémiants. Les indications de LDL-aphérèse selon les recommandations de la NSFA sont un taux de LDL-c > 3 g/L en prévention primaire malgré une prise en charge médicamenteuse optimale.

#### 2. Dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de REPATHA (évolocumab) sont les médicaments ou tout autre thérapeutique utilisés en 3ème 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 adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ;
- chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote diagnostiquée selon les critères de Wiegman, insuffisamment contrôlée (LDL-c > 1,30 g/L) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée.

### ➔ Traitements médicamenteux

- *Chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans* : il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans ce périmètre d'indication.
- *Chez l'adulte* :

**Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM en 3ème intention chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé**

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|---|---|---|---|---|
| **Classe pharmacothérapeutique** | | | | |
| PRALUENT (alirocumab)<br>SANOFI AVENTIS | 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 :<br>– 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,<br>– seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. | 22/03/2017<br>(Inscription) | SMR **Important** en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.<br>SMR **insuffisant** dans les autres indications de l'AMM. | **ASMR IV** |
| | | 08/12/2021<br>(Réévaluation) | SMR **Important** en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse, en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe. | **ASMR V** |

### ➔ Traitements non-médicamenteux

Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées chez certains patients avec une HFHe, en association aux médicaments hypolipémiants. Les indications de LDL-aphérèse selon les recommandations de la NSFA[7] 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.

[7] Farnier et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930- 950

### 3. Dans la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire)

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de REPATHA (évolocumab) sont les médicaments ou tout autre thérapeutique utilisés en 3ème intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire artérioscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé 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.

#### ➔ Traitements médicamenteux

**Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM en 3ème intention chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire artérioscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire**

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|---|---|---|---|---|
| **Classe pharmacothérapeutique** | | | | |
| PRALUENT (alirocumab)<br>SANOFI AVENTIS | PRALUENT est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDLc, en complément de la correction des autres facteurs de risque :<br>– en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,<br>– seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. | 17/07/2019<br>(Extension d'indication) | SMR **Important** uniquement 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 ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.<br>SMR **insuffisant** dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie » | **ASMR V** |
| | | 08/12/2021<br>(Réévaluation) | SMR **Important** en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA (prévention secondaire) insuffisamment contrôlée (LDL-c ≥ 0,7 g/L), en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de CI ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe. | **ASMR V** |

Il est à noter que la spécialité PRALUENT (alirocumab) est considéré comme un CCP de REPATHA (évolocumab) uniquement dans le périmètre de l'indication pour lequel la Commission a octroyé un avis favorable au remboursement, à savoir uniquement 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 ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

Par conséquent, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de REPATHA (évolocumab) en 3ème intention chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire artérioscléreuse

établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) non récent, d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez les patients dyslipidémiques et les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé (bien conduit, à dose maximale) ou intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées, en complément des mesures hygiéno-diététiques.

# 3. Synthèse des données

## 3.1 Données disponibles

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats de l'étude d'extension FOURIER-OLE, étude de phase IIIb d'extension, non comparative et multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité à long terme de l'évolocumab chez les patients à très haut risque cardiovasculaire avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ayant terminé l'étude pivot FOURIER.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques d'efficacité précédemment examinées par la Commission

**Avis de la Commission de la transparence du 16 décembre 2015**[1]

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de REPATHA (évolocumab) a reposé sur 9 études réalisées dans des populations différentes : hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, patients intolérants aux statines, hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote. Dans ces études l'efficacité de REPATHA a été évaluée uniquement sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c.

*Hypercholestérolémies primaires et dyslipidémies mixtes :*

Dans l'étude de phase III (LAPLACE), randomisée en double aveugle réalisée chez 1 896 patients, après 12 semaines de traitement une réduction significative (p<0,001) des taux de LDL-c (réductions comprises entre 54,98 et 76,29 %) a été observée dans les groupes évolocumab (Q2S et QM) versus placebo. Une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes évolocumab (Q2S et QM) versus placebo des moyennes des taux observés à S10 et S12 (réductions comprises entre 62,82 et 74,92 %). À noter que les patients avaient un taux moyen de LDL-c à l'inclusion relativement bas (109,1 (41,1) mg/dl).

Une réduction significative du LDL-c a également été observée versus ézétimibe, A noter que 8 % des patients recevaient de l'ézétimibe avant la randomisation, quel que soit le groupe de traitement.

Dans l'étude de phase III (DESCARTES), randomisée, en double aveugle réalisée chez 901 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte traités par 4 stratégies hypolipidémiantes définies selon leur risque cardio-vasculaire (NCEP ATP III), après 52 semaines de traitement une

réduction significative (p<0 ,001) des taux de LDL-c a été observée dans le groupe évolocumab QM versus placebo : 51,45 % (1,20) versus 6,03 % (1,69), différence de réduction de 56,97 % (2,10), p<0,001. À noter que les patients avaient un taux moyen de LDL-c à l'inclusion relativement bas (104 mg/dl). Cette réduction du LDL-c a été observée dans les 4 groupes de stratégies hypolipémiantes définies selon le risque cardio-vasculaire des patients avec une réduction de l'amplitude de la différence observée corrélée à l'intensification des traitements hypolipémiants associés.

*Hypercholestérolémies familiales hétérozygotes :*

Dans l'étude de phase III (RUTHERFORD), comparative randomisée en double aveugle réalisée chez 329 patients après 12 semaines de traitement une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes évolocumab versus placebo :

- -60,77 % (1,51) dans le groupe évolocumab Q2S versus -1,32% (3,10), différence de réduction de 59,23 % (2,98), p<0,001 ;
- -56,29 % (2,14) dans le groupe évolocumab QM versus +4,76% (3,74), différence de réduction de 61,27% (3,91), p<0,001.

De même une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes évolocumab versus placebo sur les moyennes des taux observés à S10 et S12 :

- -60,74 % (1,35) dans le groupe évolocumab Q2S versus -0,49% (3,10), différence de réduction de 60,15 % (2,88), p<0,001 ;
- -63,62 % (1,85) dans le groupe évolocumab QM versus +2,08% (2,75), différence de réduction de 65,55 % (2,90), p<0,001.

Cette réduction du LDL-c a été également observée dans les sous-groupes stratifiés a priori : les taux de LDL-c à l'inclusion (< 160 mg/dl versus ≥ 160 mg/dl) et la prise ou non d'ézétimibe.

*Patients intolérants aux statines ou chez lesquels les statines sont contre-indiquées :*

Dans l'étude de phase III, comparative évolocumab 140 mg toutes les 2 semaines (Q2S)), évolocumab 420 mg une fois par semaine (QM)versus placebo et ézétimibe, randomisée, en double aveugle évaluant l'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 614 patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte et un risque cardiovasculaire faible à modéré (risque CV ≤10% à 10 ans) après 12 semaines de traitement une réduction significative (p<0,001) des taux de LDL-c a été observée avec :

- différence évolocumab (Q2S) versus placebo : - 57,14 % (2,03),
- différence évolocumab (QM) versus placebo - 54,78 % (1,87).
- différence évolocumab (Q2S) versus ézétimibe : - 39,29 % (2,03),
- différence évolocumab (QM) versus ézétimibe : - 37,55 % (1,88),

De même une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes évolocumab versus placebo sur les moyennes des taux observés à S10 et S12 :

- différence évolocumab (Q2S) versus placebo : - 56,50 % (1,76),
- différence évolocumab (QM) versus placebo - 57,40 % (1,66),
- différence évolocumab (Q2S) versus ézétimibe : - 39,41 % (1,76),
- différence évolocumab (QM) versus ézétimibe : - 39,69 % (1,66).

Dans l'étude de phase III (GAUSS), comparative randomisée, réalisée chez 307 patients avec hypercholestérolémie intolérants à au moins deux statines, après 12 semaines de traitement une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes évolocumab versus ézétimibe :

- -56,25 % (1,82) dans le groupe évolocumab Q2S versus -18,48 % (1,89) dans le groupe ézétimibe, différence de réduction de 38,06 % (2,87), p<0,001 ;

- -54,26 % (1,37) dans le groupe évolocumab QM versus -17,28 % (2,00), différence de réduction de 37,55 % (2,33), p<0,001.

De même une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans les groupes évolocumab versus ézétimibe sur les moyennes des taux observés à S10 et S12 :

- réduction de 36,9 % (2,71), p<0,001 ans le groupe évolocumab Q2S ;
- réduction de 38,7 % (2,21), p<0,001 ans le groupe évolocumab QM.

*Hypercholestérolémies familiales homozygotes :*

Dans l'étude de phase II/III (TESLA), comparative, randomisée en double aveugle réalisée chez 49 patients, après 12 semaines de traitement, une réduction significative des taux de LDL-c a été observée dans le groupe évolocumab QM versus placebo QM : -23,09 % (3,83) versus +9,02 % (5,23), différence de réduction de 32,12 % (6,42), p<0,001. Cette réduction a été également observée dans le sous-groupe, défini a priori, des patients avec des taux de LDL-c < 420 mg/dl : -35,15 % (3,40) versus +8,63 % (4,57), différence de réduction de 43,78 % (5,70), p<0,001. Cependant, aucune différence significative n'a été observée chez les patients avec des taux de LDL-c à l'inclusion ≥ 420 mg/dl : -7,65 % (7,50) versus +1,56 % (11,46), différence de réduction de 9,2 % (13,7 %), NS.

**Avis de la Commission de la transparence du 5 septembre 2018**[2]

L'examen à la suite du dépôt de nouvelles données et la demande d'extension d'indication a reposé principalement sur 2 études réalisées dans des populations différentes : patients à très haut risque cardiovasculaire avec une maladie cardiovasculaire avérée (étude FOURIER), et patients avec hypercholestérolémies familiales hétérozygotes traités par LDL-aphérèses (étude REPATHA APHERESIS). Patients à très haut risque cardiovasculaire (prévention secondaire).

*Patients à très haut risque cardiovasculaire (prévention secondaire)*

Dans l'étude FOURIER, randomisée en double aveugle, réalisée chez 27 564 patients avec une maladie cardiovasculaire cliniquement établie, après une moyenne de 24 mois de traitement le taux de survenue du premier événement parmi un décès d'origine cardiovasculaire, un IDM, une hospitalisation pour angor instable, un AVC et une revascularisation coronaire a été significativement réduit dans le groupe évolocumab + statine versus placebo + statine : 9,75 % *versus* 11,34 %, soit une différence absolue de 1,59 % (HR=0,85 ; IC95% [0,79 ; 0,92] ; p< 0,0001) (critère de jugement principal). Ces résultats ont été principalement portés par une réduction du risque de revascularisation coronaire, d'IDM et d'AVC. Cette étude a également montré une réduction significativement plus importante du taux de survenue du premier événement parmi les décès d'origine cardiovasculaire, les IDM et les AVC (1er critère secondaire hiérarchisé) sous évolocumab que sous placebo : 5,92 % versus 7,35 %, soit une différence absolue de 1,43 % (HR= 0,80 ; IC95% [0,73 ; 0,88] ; p < 0,0001). Ces résultats ont été principalement portés par une réduction du risque de survenue d'infarctus du myocarde. Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement sur les taux de décès cardiovasculaires (2eme critère secondaire hiérarchisé) : 1,82 % dans le groupe évolocumab versus 1,74 % dans le groupe placebo (HR=1,05 ; IC95% [0,88 ; 1,25] ; NS).

*Patients HFHe traités par LDL-aphérèses*

Dans l'étude REPATHA APHERESIS, randomisée en ouvert réalisée chez 39 patients nécessitant des aphérèses régulières (tous les 15 jours ou toutes les semaines) en raison d'un LDL-c compris entre 100 et 190 mg/dL, après 4 semaines de traitement, un nombre significativement plus important de patients traités par évolocumab + 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).

La variation en pourcentage du taux de LDL-c à la semaine 4 par rapport aux valeurs basales (critères secondaires exploratoires) a été plus importante sous évolocumab que sous LDL-aphérèse : -50,13 % *versus* 2,61 %, soit une différence absolue de -52,74% (IC95% [-64,18 ; - 41,30] ; p< 0,0001). La variation moyenne du score de la composante mentale du SF-36 par rapport aux valeurs basales (critères exploratoires) ont été similaires entre les deux groupes de traitement à la semaine 6 (-0,3 dans le groupe évolocumab versus -0,5 dans le groupe LDL-aphérèse) et entre la semaine 6 et la semaine 24 (respectivement -2,2 *versus* -3,1).

**Avis de la Commission de la transparence du 8 décembre 2021**[3]

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 (évolocumab) 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 LDLc, 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 évolocumab 420 mg, de -63,33 % dans le groupe évolocumab/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 évolocumab 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 24ème semaine par rapport à l'inclusion était de -52,98 mg/dl dans le groupe évolocumab et de -16,79 mg/dl dans le groupe ézétimibe soit une variation de -52,76 % dans le groupe évolocumab 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 évolocumab et de -17,58 mg/dl dans le groupe ézétimibe soit une variation de -54,50 % dans le groupe évolocumab 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.

**Avis de la Commission de la transparence du 6 avril 2022**[4]

L'extension d'indication pédiatrique de REPATHA (évolocumab) 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 a reposé 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'évolocumab 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'évolocumab 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 :

- 150 patients avec une HFHe issus de l'étude HAUSER-RCT continuant à prendre le traitement de l'étude, sans événement indésirable grave liés au traitement
- et 13 patients avec une HFHo inclus de novo.

Dans l'étude HAUSER-RCT, l'évolocumab a été évalué pendant 32 semaines, chez 158 patients âgés de 10 à 17 ans présentant une HFHe dont 105 patients dans le groupe évolocumab et 53 patients dans le groupe placebo. Les patients recevaient toutes les 4 semaines soit 420 mg d'évolocumab 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 24ème 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 évolocumab par rapport au groupe placebo avec une réduction de -44,53 % dans le groupe évolocumab 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 évolocumab 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 évolocumab 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 évolocumab 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 :
   - du taux de non-HDL-c a été de -41,19 % dans le groupe évolocumab 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).
   - du taux d'Apo B a été de -34,85 % dans le groupe évolocumab 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)
   - du rapport cholestérol total/HDL-c a été de -34,96 % dans le groupe évolocumab 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) ;
   - du rapport Apo B/Apo A1 a été de -37,02 % dans le groupe évolocumab 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.

### 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

#### 3.2.2.1 Étude FOURIER-OLE

**Objectif et schéma de l'étude**

L'étude FOURIER-OLE est une étude de phase IIIb d'extension, non comparative et multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité à long terme de l'évolocumab chez les patients à très haut risque cardiovasculaire avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ayant terminé l'étude parent FOURIER. Elle est divisée en deux sous-études : l'étude 20160250 en Europe de l'Ouest et l'étude 20160295 en Amérique du Nord et en Europe de l'Est dont les protocoles étaient identiques.

La durée médiane de suivi dans l'étude FOURIER-OLE a été de 5 ans avec une durée maximale de suivi de 5,5 ans. Pour les patients initialement randomisés dans le groupe évolocumab au début de l'étude parent FOURIER, la durée médiane de suivi a été de 7,1 ans avec une durée maximale de suivi de 8,7 ans.

**Traitements reçus**

Sur les 6 635 patients inclus dans l'étude pivot FOURIER, 3 355 (50,6 %) ont été initialement randomisés pour recevoir évolocumab et 3 280 (49,4 %) pour recevoir un placebo. Tous les patients de l'étude d'extension devaient s'auto-injecter, au choix, 140 mg toutes les deux semaines ou 420 mg tous les mois (posologies de l'AMM), et ce indépendamment du bras dans lequel ils avaient été initialement randomisés dans l'étude FOURIER.

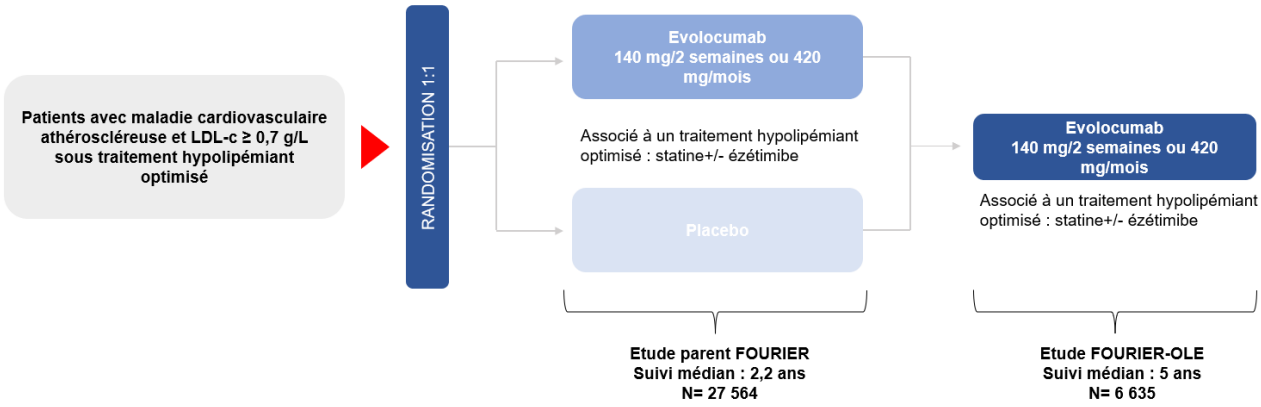


**Figure 1 : Étude FOURIER-OLE : schéma de l'étude**

Une visite de suivi était prévue à 12 semaines, puis toutes les 24 semaines, avec une évaluation clinique et biologique, en particulier lipidologique.

**Population de l'étude**

Au total, 6 635 patients ont été inclus dans l'étude FOURIER OLE, dont 2 201 (33,2 %) venaient des Etats-Unis et 4 434 (66,8 %) d'Europe. L'âge moyen des patients inclus dans l'étude FOURIER-OLE était de 62,4 ± 8,6 ans, et 76,7 % des patients étaient des hommes.

Parmi les sujets inclus, 83,8 % des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM), 16,0 % avaient des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et 14,3 % avaient une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique. En ce qui concerne le

traitement hypolipémiant, 76,7 % des patients étaient sous statines de haute intensité et 5,8 % sous statine et ézétimibe.

### Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été l'incidence d'évènements indésirables jusqu'à la fin de l'étude, soit une durée de suivi d'environ 5 ans, dont les résultats sont présentés dans le chapitre 3.3 Profil de tolérance.

Les critères de jugement secondaires et exploratoires étaient des critères d'efficacité :

- taux de LDL cholestérol, contrôlé à chaque visite ;
- survenue des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) évalués de façon indépendante et incluant : MACE-5 (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronaire), MACE-3 (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral), et les décès cardiovasculaires.

Les données ont été censurées 30 jours après la dernière prise de médicament ou à la fin de l'étude, et l'analyse des évènements cardiovasculaires, réalisée sous le contrôle d'un comité d'adjudication, a été réalisée en intention de traiter (ITT).

### Résultats sur les critères d'efficacité exploratoires

Pour rappel, lors de l'étude FOURIER, le taux de LDL-c médian est passé de 91 mg/dL à 29 mg/dL (Q1-Q3 : 18-47 mg/dL) pour les patients du groupe évolocumab et 89 mg/dL (Q1-Q3 :74-111 mg/dL) pour les patients du groupe placebo, avec une différence statistiquement significative.

**À 12 semaines de traitement par évolocumab dans l'étude FOURIER-OLE, le taux médian de LDL-c a été de 30 mg/dL (Q1-Q3 : 19-48 mg/dL) pour l'ensemble de la population et 63,2 % des patients ont atteint un taux de LDL-c < 40 mg/dl**. Le pourcentage moyen de réduction du LDL-c par rapport à l'inclusion dans l'étude FOURIER a été de 58,4 % (IC95% : 57,6%-59,2%). Pour les patients initialement randomisés dans le groupe évolocumab, les résultats suggèrent un maintien de la réduction du LDL-C a au cours du suivi à plus long terme. Dans le groupe qui avait reçu le placebo, les résultats suggèrent une réduction du taux de LDL-c à des valeurs proches de celles des patients traités précocement.

Au cours de l'étude FOURIER-OLE, les patients initialement randomisés dans le groupe évolocumab ont présenté une incidence plus faible des évènements composant le critère composite « MACE-5 » (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronaire) par rapport aux patients initialement randomisés dans le groupe placebo (HR = 0,85 [IC95 % : 0,75-0,96]), ainsi que du critère composite « MACE-3 » (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral ; (HR = 0,80 [IC95 % : 0,68-0,93]) et des décès cardiovasculaire (HR = 0,77 ; [IC95 % : 0,60-0,99]).

### 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 l'avis.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission

**Avis de la Commission de la transparence du 16 décembre 2015**[1]

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots portant sur l'hypercholestérolémie primaire et sur la dyslipidémie mixte, aux doses recommandées, ont été une rhinopharyngite (4,8 %), une infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %), des dorsalgies (3,1 %), des arthralgies (2,2 %), la grippe (2,3 %), et des nausées (2,1 %). Le profil de tolérance dans la population des patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote était du même ordre que celui observé dans la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte.

En ce qui concerne l'immunogénicité, le RCP précise : « Dans des études cliniques, 0,1 % des patients (7 patients sur 4846 atteints d'hyperlipidémie primaire et de dyslipidémie mixte, et aucun des 80 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote) traités par au moins une dose de REPATHA ont développé des anticorps de liaison (4 d'entre eux présentaient une positivité transitoire). 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-évolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de REPATHA ».

**Avis de la Commission de la transparence du 5 septembre 2018**[2]

Les nouvelles données de tolérance de REPATHA reposent sur 6 études cliniques, dont l'étude EBBINGHAUS ayant pour objectif d'évaluer les effets neurocognitifs versus placebo, l'analyse intermédiaire à 4 ans de l'étude de suivi à long terme OSLER-1 et l'analyse groupée des études de suivi OSLER-1 et OSLER-2.

L'étude EBBINGHAUS, réalisée chez 1 204 patients, a montré que l'évolocumab était non inférieur au placebo sur la variation moyenne de l'indice de SWMS68 des fonctions exécutives depuis l'état initial, avec un score z de 0,121 sous placebo versus 0,113 sous évolocumab (différence estimée de 0,007 ; IC95% [-0,066 ; 0,081]) et un score brut de -0,41 sous placebo versus -0,39 sous évolocumab (différence de -0,02 ; IC95% [-0,28 ; 0,23]).

Dans l'analyse intermédiaire à 4 ans de l'étude OSLER-1, après une exposition moyenne de 44 mois (4 641 patients-années), les événements indésirables les plus fréquents ont été des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires supérieures, des douleurs lombaires, des arthralgies, des atteintes musculaires. La fréquence de survenue d'événements indésirables tels que le diabète (4% dans les deux groupes), les troubles musculaires (8% versus 9%), et les troubles neurocognitifs (0,6% versus 0%) a été relativement similaire entre le groupe traité par évolocumab + traitement hypolipémiant et le groupe traité seulement par un traitement hypolipémiant. L'incidence des anticorps anti-évolocumab a été faible (2 patients) et aucun anticorps neutralisant n'a été détecté.

Dans l'analyse groupée des études OSLER-1 et OSLER-2, la rhinopharyngite a été l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté chez les patients traités par l'évolocumab (6% dans les études parent et 9% dans les études de suivi). La fréquence de survenue d'événements indésirables au cours de la première année des deux études de suivi ouvertes tels que les troubles musculaires (25% versus 21%) et les troubles neurocognitifs (0,9% versus 0,3%) a été plus élevée dans le groupe traité par évolocumab + traitement hypolipémiant que dans le groupe traité seulement par un traitement hypolipémiant. Les atteintes neurocognitives observées dans les études ont été principalement des amnésies et des altérations de la mémoire. L'incidence des anticorps anti-évolocumab non neutralisant a

été faible (0,2% dans les études parent et 0,4% dans les études de suivi long terme), et aucun anticorps neutralisant n'a été détecté.

Aucun nouveau risque de tolérance et aucun anticorps neutralisant n'a été détecté dans les 3 autres études cliniques. Aucun impact neurocognitif défavorable n'a été observé dans l'étude FOURIER, même dans les situations de baisse importante du LDL-c (< 25 mg/dL).

**Avis de la Commission de la transparence du 8 décembre 2021**[3]

Les données de tolérance de l'évolocumab observées chez les patients intolérants aux statines sont conformes aux données de tolérances précédemment observées. Le pourcentage d'effet indésirable était comparable entre les groupes évolocumab et ézétimibe dans les différentes études. Les EI les plus fréquents étaient les myalgies, les rhinopharyngites, la fatigue, l'arthralgie et les céphalées.

Dans toutes les études, les EI musculaires rapportés ont été plus fréquent chez les patients traités par ézétimibe que les patients traités par évolocumab. (28,8 % et 20,7 % dans l'étude GAUSS-3 respectivement).

**Avis de la Commission de la transparence du 6 avril 2022**[4]

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

**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 évolocumab 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 évolocumab 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 évolocumab. Les EI les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (11,5% dans le groupe évolocumab et 11,3% dans le groupe placebo), les céphalées (10,6% dans le groupe évolocumab et 1,9% dans le groupe placebo), la gastro-entérite (4,8% dans le groupe évolocumab et 7,5% dans le groupe placebo), la grippe (5,8% dans le groupe évolocumab et 3,8% dans le groupe placebo). Un seul patient du groupe évolocumab 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'évolocumab, 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'évolocumab.

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'évolocumab, 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'évolocumab. 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.

### 3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Dans l'étude pivot FOURIER, les taux d'incidence annualisés de tous les événements indésirables d'intérêt ont été similaires entre les deux groupes de traitement randomisés, à l'exception d'une incidence plus élevée de réactions au site d'injection pour les patients traités par évolocumab par rapport à ceux traités par placebo (0,81 % contre 0,65 %).

Dans l'étude d'extension FOURIER-OLE, aucune tendance à l'augmentation de l'incidence d'un des évènements indésirables d'intérêt n'a été observée au fil du temps. Lorsque les taux d'incidence annualisés de tous les événements indésirables d'intérêt ont été annualisés jusqu'à la fin du suivi à long terme, les taux d'incidence annualisés globaux des événements indésirables d'intérêt pour les patients initialement randomisés dans le groupe évolocumab n'ont pas excédé le taux d'incidence annualisé pour les patients initialement randomisés dans le groupe placebo (voir Tableau 3).

**Tableau 3 : Incidence annualisée des évènements indésirables, par groupe de traitement initialement randomisé et par année d'exposition à l'évolocumab durant les études FOURIER et FOURIER-OLE**

| Évènement | Placebo durant l'étude parent FOURIER N=3 277 | Évolocumab durant l'étude parent FOURIER N=3 353 | Année d'exposition à l'évolocumab (étude parent FOURIER+FOURIER OLE, N= 3 353 | | | | | | | | Évolocumab durant tout le suivi N=3 353 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1ère année (n=3353) | 2ème année (n=3353) | 3ème année (n=3346) | 4ème année (n=3261) | 5ème année (n=3139) | 6ème année (n=3018) | 7ème année (n=2863) | 8ème année (n=1768) | |
| EI grave | 813 (12.5) | 845 (12.8) | 454 (14.6) | 428 (13.7) | 413 (13.4) | 395 (13.1) | 374 (12.9) | 340 (12.2) | 260 (11.1) | 87 (9.9) | 1618 (10.2) |
| Réactions au site d'injection | 49 (0.65) | 62 (0.81) | 47 (1.4) | 15 (0.45) | 13 (0.39) | 11 (0.34) | 3 (0.10) | 5 (0.17) | 3 (0.12) | 2 (0.22) | 92 (0,42) |
| Réactions allergiques au traitement | 83 (1.1) | 83 (1.1) | 48 (1.4) | 32 (0.96) | 16 (0.49) | 12 (0.37) | 10 (0.33) | 13 (0.44) | 6 (0.24) | 2 (0.22) | 128 (0.58) |
| Évènements musculaires | 140 (1.9) | 157 (2.1) | 117 (3.6) | 50 (1.5) | 43 (1.3) | 24 (0.75) | 24 (0.78) | 17 (0.58) | 10 (0.41) | 1 (0.11) | 247 (1.2) |
| Rhabdomyolyse/évènement myopathique | 4 (0.05) | 3 (0.04) | 1 (0.03) | 2 (0.06) | 2 (0.06) | 0 | 1 (0.03) | 2 (0.07) | 1 (0.04) | 0 | 8 (0.04) |
| Nouveaux cas diabète | 107/2033 (2.32) | 90/2155 (1.84) | 32/2155 (1.49) | 40/2123 (1.90) | 27/2068 (1.34) | 22/1963 (1.15) | 12/1871 (0.66) | 15/1796 (0.86) | 14/1707 (0.96) | 4/1023 (0.78) | 166/2155 (1.21) |
| Cataracte | 64 (0.85) | 55 (0.72) | 25 (0.75) | 26 (0.78) | 26 (0.79) | 26 (0.81) | 27 (0.88) | 26 (0.89) | 14 (0.57) | 5 (0.55) | 163 (0.74) |

| Évènement | Placebo durant l'étude parent FOURIER N=3 277 | Évolocumab durant l'étude parent FOURIER N=3 353 | Année d'exposition à l'évolocumab (étude parent FOURIER+FOURIER OLE, N= 3 353 | | | | | | | | Évolocumab durant tout le suivi N=3 353 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1ère année (n=3353) | 2ème année (n=3353) | 3ème année (n=3346) | 4ème année (n=3261) | 5ème année (n=3139) | 6ème année (n=3018) | 7ème année (n=2863) | 8ème année (n=1768) | |
| AVC hémorragique | 4 (0.05) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.06) | 2 (0.06) | 1 (0.03) | 3 (0.10) | 3 (0.12) | 0 | 10 (0.04) |
| Évènements neurocongitifs | 42 (0.56) | 48 (0.63) | 25 (0.75) | 18 (0.54) | 28 (0.85) | 16 (0.50) | 30 (0.98) | 16 (0.54) | 11 (0.45) | 3 (0.33) | 132 (0.59) |

### 3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR européen de REPATHA (évolocumab) (version 8.0, 08/09/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|---|---|
| **Risques importants identifiés** | Aucun |
| **Risques importants potentiels** | Aucun |
| **Informations manquantes** | Utilisation chez la femme enceinte/allaitante |

## 3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

# 4. Discussion

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats de l'étude d'extension non comparative FOURIER-OLE dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à plus long terme de l'évolocumab chez les patients à très haut risque cardiovasculaire avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ayant terminé l'étude pivot FOURIER.

Les résultats d'efficacité de cette étude d'extension sur une durée médiane de suivi de 5 ans ont suggéré un maintien de la diminution des paramètres lipidiques au cours du temps et une diminution des évènements cardiovasculaires par rapport au groupe initialement randomisé dans le groupe placebo, avec une durabilité et une stabilité de l'efficacité de l'évolocumab à plus long terme chez les patients à très haut risque cardiovasculaire avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée.

En ce qui concerne les données de tolérance rapportées dans cette étude d'extension, le profil de sécurité de l'évolocumab est acceptable sur toute la durée de l'étude. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

**Par conséquent, ces nouvelles données confortent les précédentes conclusions de la Commission et ne sont donc pas de nature à les modifier.**

**De façon générale, compte tenu de l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de REPATHA (évolocumab) sur la morbidité cardiovasculaire chez les patients dyslipidémiques et les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé (bien conduit, à dose maximale) ou intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées, en complément des mesures hygiéno-diététiques. À ce jour, l'impact de REPATHA (évolocumab) sur la**

**mortalité (cardiovasculaire et totale) et sur la qualité de vie n'a pas été démontré. Par ailleurs, il est rappelé que peu de patients de plus de 75 ans (5 % à 10 %) ont été inclus dans les études sur la prise en charge de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie ; ainsi, l'efficacité et la tolérance de l'évolocumab ne peut être établie dans cette population.**

# 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission considère que les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions (avis du 16/12/2015, du 05/09/2018, du 08/12/2021 et du 06/04/2022) :**

## 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La place de REPATHA (évolocumab) n'est pas modifiée dans les différentes indications de l'AMM depuis les précédentes évaluations de la Commission. Pour rappel :

### Hypercholestérolémie familiale homozygote

REPATHA (évolocumab) doit être utilisé en 3ème intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé[8] chez les adultes et l'enfant à partir de 10 ans, atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

REPATHA (évolocumab) doit être utilisé en 3ème intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé[8], ou en monothérapie uniquement en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe :

- Chez les adultes présentant une HFHe à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse
- 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 à dose maximale tolérée.

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

### Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire)

REPATHA (évolocumab) doit être utilisé en 3ème intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non

[8] 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.

hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé[8] :

- 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.

Peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus dans les études (5 % à 10 %) ; la place de REPATHA (évolocumab) ne peut donc être établie dans cette population.

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

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans les différentes indications de REPATHA (évolocumab) sont les CCP cités dans le paragraphe 2.2.

## 5.3 Service Médical Rendu

- Les maladies cérébrovasculaires et cardiovasculaires favorisées par les hypercholestérolémies et les dyslipidémies mixtes peuvent engager le pronostic vital par suite de complications, et impacter la qualité de vie par suites de séquelles handicapantes.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (se référer au paragraphe 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents).
- Il s'agit d'un traitement de 3ème intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), chez :
  - Les adultes et les enfants à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes ;
  - Les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) :
    - Adultes, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse :
      - 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.
    - Enfants et adolescents à partir de 10 ans, insuffisamment contrôlés (LDL-c > 1,30 g/L) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément d'un régime alimentaire :
      - 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.
  - Les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé :
    - 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.

### ➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu du maintien des conclusions précédentes, à savoir :

- de la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par des taux de LDL-c non contrôlés en prévention secondaire, ou par les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes et homozygotes, et de leurs conséquences à long terme sur le risque élevé de maladies cardiovasculaires et/ou de décès ;
- de la forte prévalence des maladies cardiovasculaires favorisées par les dyslipidémies ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié en raison de l'impact démontré sur la morbidité cardiovasculaire mais en l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie dans l'ensemble des population de l'AMM ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins ;

REPATHA (évolocumab) 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 (évolocumab) 140 mg, solution injectable en stylo prérempli, reste important dans les indications suivantes :**

### ➔ Hypercholestérolémie familiale homozygote

Chez l'adulte et l'enfant à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

### ➔ Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) :

- Adultes, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse :
  - 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.
- Enfants et adolescents à partir de 10 ans insuffisamment contrôlés (LDL-c > 130 g/L) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément d'un régime alimentaire :
  - 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.

### ➔ Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

Chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé :

- 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 favorable au maintien de l'inscription de REPATHA (évolocumab) 140 mg, solution injectable en stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications précitées et aux posologies de l'AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données présentées fondées sur les résultats de l'étude d'extension FOURIER-OLE avec un suivi médian de traitement de 5 ans ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions de la Commission, à savoir :

➔ **Hypercholestérolémie familiale homozygote**

REPATHA (évolocumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie de prise en charge de l'adulte et l'enfant à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes (avis du 16/12/2015 et du 06/04/2022).

➔ **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote**

REPATHA (évolocumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie de prise en charge des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) :

- Adultes, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse :
  - 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.
- Enfants et adolescents à partir de 10 ans insuffisamment contrôlés (LDL-c > 130 g/L) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément d'un régime alimentaire :
  - 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.

➔ **Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire)**

REPATHA (évolocumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé :

- 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.

## 5.5 Population cible

La population cible de REPATHA (évolocumab) correspond aux patients nécessitant un traitement de 3ème intention au regard des thérapies disponibles (Cf rubrique 5.1) chez :

- Les patients adultes et les enfants à partir de 10 ans présentant une HFHo, en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.
- En cas d'HFHe :
  - Chez les patients adultes, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse :
    - 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.
  - Chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans, insuffisamment contrôlée (LDL-c > 1,30 g/L) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, en complément d'un régime alimentaire,
    - 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.
- Les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé :
  - 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**.**

### Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) chez l'adulte et l'enfant à partir de 10 ans

Les données épidémiologiques sur l'HFHo sont limitées, cependant, la prévalence a récemment évolué et est désormais estimée entre 1/250 000 et 1/360 000 habitants sur la base d'enquêtes génétiques en population[9].

En considérant la prévalence maximale d'1/250 000 habitants et en l'appliquant aux données INSEE de la population française les plus récentes, soit une estimation de 58 861 598 personnes âgées de 12 ans et plus au 1er janvier 2023[10], le nombre de patients atteints d'HFHo pouvant correspondre à la population de l'AMM de REPATHA (évolocumab) dans cette indication serait de 235. La proportion de patients ayant une HFHo traités par thérapie hypolipémiante orale optimisée ne peut être estimée. Ainsi, la population cible de REPATHA (évolocumab) chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes peut être estimée à environ 235 patients.

Pour les enfants de 10 et 11 ans, en appliquant la prévalence de 1/250 000 aux données INSEE de la population française les plus récentes, soit une estimation de 1 688 846 personnes âgées de 10 à 11

[9] Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023 Jul 1;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197. PMID: 37130090; PMCID: PMC10314327.

[10] INSEE. Population par âge en 2023. Accessible sur le site internet : https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5367857/details/20_DEM/21_POP/21C_Figure3#

ans au 1er janvier 2023[11], le nombre de patients pédiatriques âgés de 10 à 11 ans et ayant une HFHo est estimé à 7 patients. Le pourcentage de patients traités par thérapie hypolipémiante oral optimisée chez ces patients ne peut être estimé. La population cible de REPATHA (évolocumab) chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 11 ans inclus présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes est estimée à 6 patients supplémentaires.

**Au total, la population cible de REPATHA (évolocumab) chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes peut être estimée à environ 240 patients**.

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) chez l'adulte

La prévalence de l'HFHe est estimée à 1/250 patients[12]. En l'appliquant aux données INSEE de la population française les plus récentes, soit une estimation de 53 684 693 personnes âgées de 18 ans et plus au 1er janvier 2023[13], le nombre de patients âgés de 18 ans et plus et présentant une HFHe est estimé à 214 739. Parmi ces patients, seulement 5%[14] seraient diagnostiqués en pratique courante, soit 10 737 patients.

Pour rappel, le périmètre de remboursement de REPATHA (évolocumab) dans cette population est restreint aux patients éligibles à la LDL-aphérèse. D'après les données du registre REFERCHOL de la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA)[15], 5,7% des patients présentant une HFHe nécessiteraient une LDL-aphérèse, soit 612 patients.

**Ainsi, la population cible de REPATHA (évolocumab) chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) insuffisamment contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse peut être estimée à environ 610 patients.**

### Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) chez l'enfant et l'adolescent de 10 à 17 ans

La prévalence de l'HFHe est estimée à 1/250 patients[16]. En l'appliquant aux données INSEE de la population française les plus récentes, soit une estimation de 6 865 751 personnes âgées de 10 à 17 ans au 1er janvier 2023[17], le nombre de patients pédiatriques et adolescents âgés de 10 à 17 ans et présentant une HFHe est estimé à 27 463.

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 à environ 9 420 patients. La majorité des patients n'avaient pas reçu un traitement

[11] INSEE. Population par âge en 2023. Accessible sur le site internet : https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5367857/details/20_DEM/21_POP/21C_Figure3#

[12] Mach et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.

[13] INSEE. Population par âge en 2023. Accessible sur le site internet : https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5367857/details/20_DEM/21_POP/21C_Figure3#

[14] Vallejo-Vaz et al. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Lancet. 2021 Nov 6;398(10312):1713-1725.

[15] Bruckert et al. L'hypercholestérolémie familiale. Bull Acad Natle Méd. 2017 Oct 3;201(7-9):1323-1334.

[16] Mach et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.

[17] INSEE. Population par âge en 2023. Accessible sur le site internet : https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5367857/details/20_DEM/21_POP/21C_Figure3#

hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, et que la proportion de patients éligibles à la LDL-aphérèse (taux de LDL-c >3 g/L[18]) est comprise entre 1,2% (registre REFERCHOL) et 2,5 % (étude HAUSER-RCT), soit 113 à 236 patients.

Il est à noter que 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 (évolocumab) chez les patients pédiatriques et adolescents âgés de 10 à 17 ans inclus présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), insuffisamment contrôlée ( LDL-c > 1,30 g/L) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée, 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 environ 9 420 patients, dont entre 115 et 235 patients éligibles à la LDL-aphérèse.**

### Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (prévention secondaire) chez l'adulte

D'après les données de l'Assurance Maladie les plus récentes, les effectifs de patients pris en charge en France en 2020 pour un accident vasculaire cérébrale (AVC), une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et un syndrome coronarien aigue (SCA), étaient respectivement de 972 850 patients, 711 580 patients et 99 780 patients, soit un total de 1 784 210 patients en prévention secondaire.

Selon les données d'une étude observationnelle européenne (étude DA VINCI)[19], 9,3 % des patients en prévention secondaire sont traités par statine et ézétimibe. Parmi ces patients, 46,0 % n'atteignent pas l'objectif de LDL-c de 0,7 g/L, soit 76 329 patients.

**Ainsi, la population cible de REPATHA (évolocumab) chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé peut être estimée à environ 76 300 patients.**

### Patients adultes présentant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou ézétimibe

La population cible de REPATHA (évolocumab) chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c ≥ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé, peut être estimé à 76 300 patients.

Par ailleurs, la population cible de REPATHA (évolocumab) chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) insuffisamment contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse, peut être estimée à 610 patients.

Selon une méta-analyse sur la prévalence de l'intolérance aux statines[20], 5,5 % des patients en prévention secondaire et 6,2 % des patients en prévention primaire sont intolérants aux statines (selon la

[18] Farnier et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930- 950

[19] Ray et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: DAVINCI study. Eur J Prev Cardiol. 2021 Sep 20;28(11):1279-1289.

[20] Bytyçi et al. Prevalence of statin intolerance : a meta-analysis. Eur Heart J. 2022 Sep 7;43(34):3213-3223.

définition de l'EAS), soit 4 197 patients en prévention secondaire et 38 patients HFHe nécessitant un traitement par LDL-aphérèse (la majorité des patients présentant une HFHe étant en prévention primaire), soit un total de 4 235 patients.

Un certain nombre de patients ont également une intolérance ou une contre-indication à l'ézétimibe ou reste incontrôlé. Il n'existe pas de données épidémiologiques fiables concernant ces patients, ce qui ne permet pas de statuer sur leur nombre.

**Ainsi, la population cible de REPATHA (évolocumab) chez les patients adultes présentant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe est estimée à environ 4 230 patients**.

**Dans l'ensemble des indications de l'AMM, la population cible de REPATHA (évolocumab) est estimée à environ 90 800 patients.**

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ➔ Autres demandes

La Commission souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour REPATHA (évolocumab).

La Commission alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment :

- les patients qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire,
- 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 (évolocumab) lors de ses prochaines évaluations.



© Haute Autorité de santé – mars 2024