

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 mars 2017

Date d'examen par la Commission : 8 mars 2017

alirocumab

PRALUENT 75 mg, solution injectable

- B/1 seringue pré-remplie de 1 ml en verre (CIP : 34009 300 343 2 3)
- B/2 seringues pré-remplies de 1 ml en verre (CIP : 34009 300 343 3 0)
- B/6 seringues pré-remplies de 1 ml en verre (CIP : 34009 550 123 4 4)
- B/1 stylo pré-rempli (CIP : 34009 300 343 6 1)
- B/2 stylos pré-remplis (CIP : 34009 300 343 7 8)
- B/6 stylos pré-remplis (CIP : 34009 550 123 6 8)

PRALUENT 150 mg, solution injectable

- B/1 seringue pré-remplie de 1 ml en verre (CIP : 34009 300 343 4 7)
- B/2 seringues pré-remplies de 1 ml en verre (CIP : 34009 300 343 5 4)
- B/6 seringues pré-remplies de 1 ml en verre (CIP : 34009 550 123 5 1)
- B/1 stylo pré-rempli (CIP : 34009 300 343 8 5)
- B/2 stylos pré-remplis (CIP : 34009 300 343 9 2)
- B/6 stylos pré-remplis (CIP : 34009 550 123 7 5)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	C10AX14 (Autres hypolipémiants)
Motif de l'examen	Inscription (2nde demande)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) à l'exception des conditionnements en boîtes de 6 Collectivités (CSP L.5123-2) pour tous les conditionnements
Indications concernées	« Praluent est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale¹ et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »

¹ Au sens de héréditaire

SMR	<p>- 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.</p> <p>- Insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres indications de l'AMM.</p>
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'efficacité de PRALUENT, en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) et de réduction de la fréquence des aphérèses, chez des patients en LDL-aphérèse, - l'absence de démonstration d'un effet de l'alirocumab sur la morbi-mortalité (étude en cours), - des incertitudes en termes de tolérance, notamment du fait de la durée courte des études (maximum 78 semaines), qui ne permettent pas d'apprécier l'effet même à moyen terme de ce médicament, <p>l'ajout de PRALUENT à un traitement hypolipémiant optimisé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) à la prise en charge de patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.</p>
ISP	PRALUENT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	PRALUENT, en association à un traitement hypolipémiant optimisé, peut être proposé aux patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.
Recommandations	Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités <u>uniquement</u> 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, aux posologies de l'AMM.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale: 23 septembre 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale annuelle réservée aux spécialités en cardiologie, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou de médecine interne. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2016 C Système cardiovasculaire C10 Hypolipémiants C10A Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX Autres hypolipémiants C10AX14 Alirocumab

02 CONTEXTE

L'alirocumab (PRALUENT) est une immunoglobuline monoclonale humaine de type IgG1 qui se lie à la Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine type 9 (PCSK9) humaine. En se liant au PCSK9 en circulation, l'alirocumab empêche la liaison de PCSK9 aux récepteurs LDL (LDLR) présents à la surface de la cellule hépatique, évitant ainsi leur dégradation. L'augmentation des LDLR hépatiques se traduit par une réduction associée des LDL-c sériques.

Cette spécialité a obtenu une AMM le 23 septembre 2015. Un avis de la commission de la Transparence a été rendu en date du 20 avril 2016 avec la conclusion suivante : « service médical rendu insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale ». La spécialité PRALUENT n'a donc pas été inscrite.

Suite à la publication des données de l'étude ODYSSEY ESCAPE réalisée chez des patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par LDL-aphérèse, le laboratoire sollicite une nouvelle demande d'inscription, uniquement chez ces patients. Cependant, en vertu de l'article R163-3 du Code de la Sécurité Sociale, la Commission de la Transparence se doit d'évaluer chacune des indications de l'AMM.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« PRALUENT est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale¹ et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

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

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

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN MEDICAL^{2,3,4,5,6,7}

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie de transmission autosomique dominante caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-cholestérol (LDL-c) circulant. La forme hétérozygote (HFHe) est la plus fréquente.

L'hypercholestérolémie familiale sévère est prise en charge dans des centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme.

La prévalence de la forme hétérozygote (HFHe) est estimée à 1/500. Cette forme est souvent silencieuse mais identifiée, quel que soit l'âge, par un bilan lipidique complet et des « scores diagnostiques » fondés sur l'histoire familiale (3 générations ou plus) ou personnelle de coronaropathie, de dépôts extravasculaires et d'hypercholestérolémie élevée, isolée et peu sensible au régime. Les patients avec HFHe ont à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires ; sans traitement, environ 50 % des hommes et au moins 30 % des femmes avec HFHe auront un événement coronarien, mortel ou non, avant 50 et 60 ans, respectivement.

Le diagnostic individuel de l'hypercholestérolémie familiale est la première étape de l'exploration et de la prise en charge d'une famille à haut risque de maladie cardiovasculaire. Il doit être évoqué devant des concentrations élevées de LDL-c, la notion de parents porteurs d'une HFHe, la présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) et la notion d'accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Ce diagnostic doit être le plus précoce possible, à la phase silencieuse et réversible de la maladie artérielle. Ainsi, le dépistage en cascade (recherche de la maladie pour la famille d'un patient atteint) de l'HF doit être fortement encouragé et réalisé chez tous les parents du premier degré de patients avec HF diagnostiquée.

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

L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires.

La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine. Malgré l'ensemble des traitements hypolipémiants disponibles, certains

² Benlian P. Orphanet juillet 2008. www.orpha.net

³ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32: 1769–818.

⁴ Farnier M et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse méd 2013;42: 930-50.

⁵ Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34:3478-90a.

⁶ Cuchel M et al for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014 ;35:2146-57.

⁷ HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines juillet 2010.

patients peuvent cependant rester non contrôlés. La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées. Chez ces patients le besoin médical est mal couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

La prise en charge des patients adultes avec HF hétérozygote (HFHe) sous LDL-aphérèse repose sur un traitement associant règles hygiéno-diététiques, statines à doses optimales et ajout, le cas échéant d'ézétimibe (EZETROL) ou de résine échangeuses d'ions (QUESTRAN).

06.1 Médicaments

Il n'existe aucune autre spécialité indiquée chez ces patients.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Une augmentation de la fréquence des séances de LDL-aphérèse peut être proposée.

► Conclusion

Seule la LDL-aphérèse peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 Autorisation de mise sur le marché

Pays	Autorisation de mise sur le marché	
	Oui (préciser date de début /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Etats-Unis	Oui	Variable selon l'assureur concerné

07.2 Prise en charge

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Allemagne	Oui (remboursement octroyé d'emblée au moment du lancement)	Périmètre restreint*
Angleterre	Oui	Périmètre restreint*
Pays de Galles	22 juin 2016 (publication NICE)	Périmètre restreint*
Autriche	Oui 1er juillet 2016	Périmètre restreint*
Belgique	Oui 31 août 2016 (remboursement effectif depuis le 1er septembre 2016)	Périmètre restreint*
Danemark	Oui 26 octobre 2015	Remboursement individuel

Ecosse	Oui 8 août 2016	Périmètre restreint*
Espagne	Oui 1er avril 2016	Réserve hospitalière Périmètre restreint*
Pays-Bas	Oui 23 juin 2016	Périmètre restreint*
Slovaquie	Oui 1 ^{er} novembre 2016	Périmètre restreint*
Finlande	Non	
Croatie, République Tchèque, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Norvège, Roumanie, Suisse	Evaluation en cours	
Grèce	Oui 17 février 2017 (remboursement effectif depuis le 22 février 2017)	-
Italie	Oui 6 mars 2017	-
Slovénie	Oui 1 ^{er} mars 2017	-
Suède	Oui 1 ^{er} février 2017	-

* Le périmètre de prise en charge est défini par chaque pays et est disponible sur le site de chacune des institutions décisionnaires.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20 avril 2016 Inscription
Indication	« Praluent est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou, - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »
SMR	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription dans une population restreinte de patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par LDL-aphérèse repose sur :

- Un rappel des résultats des 7 études déposées lors de la demande initiales, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo ou comparateur actif (ézétimibe), dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'alirocumab en termes de réduction du taux de LDL-c à 24 semaines par rapport au placebo ou l'ézétimibe. Il s'agissait des études EFC12492 - FH I, CL1112 - ODYSSEY FH II, EFC 12732 - HIGH FH, COMBO I et II, ALTERNATIVE, LTS11717 LONG TERM (cf. avis du 20 avril 2016). Seul un rappel des résultats des études réalisées dans la population de patients avec HFHe, traitée ou non par LDL-aphérèses, sera présenté dans cet avis.

- L'étude ESCAPE^{8,9}, randomisée en double-aveugle versus placebo dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'alirocumab en termes de fréquence des séances de LDL-aphérèse après 12 semaines de traitement chez 62 patients avec HFHe éligibles à la LDL-aphérèse.
- Il n'a pas été déposé de nouvelle donnée dans les autres populations de l'AMM de PRALUENT.

En termes de tolérance, le laboratoire a également soumis des données groupées et mises à jour, des 14 études du dossier initial, de données post-commercialisation issues de rapport périodique de pharmacovigilance et du plan de Gestion des risques.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données précédemment déposées (avis du 20/04/2016)

« Dans l'étude de phase III EFC 12492 (FH I), randomisée en double aveugle, réalisée chez 485 patients, après 24 semaines de traitement, une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus placebo Q2S : -48,8 % (1,6) dans le groupe alirocumab Q2S versus 9,1% (1,6), différence -57,9 % (2,7), $p < 0,0001$.

Dans cette étude, l'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 72,2% des patients du groupe alirocumab Q2S et 2,4% du groupe placebo, OR 156 [48,9 ; 498,1], $p < 0,0001$.

Dans l'étude de phase III CL 1112 (ODYSSEY FH II), randomisée en double aveugle, réalisée chez 247 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus placebo Q2S: -48,7 % (1,9) dans le groupe alirocumab 75 mg Q2S versus 2,8% (2,8), différence -51,4 % (3,4), $p < 0,0001$.

Dans cette étude, l'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 81,2% des patients du groupe alirocumab Q2S et 11,3% du groupe placebo, OR 52,2 [20,9 ; 130], $p < 0,0001$.

Dans l'étude de phase III EFC 12732 (HIGH FH), randomisée en double aveugle, réalisée chez 106 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus placebo Q2S : -45,7 % (3,5) dans le groupe alirocumab Q2S versus -6,6% (4,9), différence -39,1 % (6,0), $p < 0,0001$.

L'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 41% des patients du groupe alirocumab Q2S et 5,7% du groupe placebo, OR 11,7 [2,5 ; 53,5], $p = 0,0016$. »

9.1.2 Etude ESCAPE

Méthode : étude de phase III, , randomisée (2:1), double aveugle, comparant l'alirocumab 150 mg toutes les deux semaines (Q2S) à un placebo, en termes de réduction du nombre de séances de LDL-aphérèses et de taux de LDL-c par rapport à l'inclusion chez 62 patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote traités par LDL-aphérèse toutes les semaines ou toutes les deux semaines et suivis 12 semaines (de la 7^{ème} à la 18^{ème} semaine).

⁸ Moriarty PM et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J 2016;37(48):3588-95.

⁹ Moriarty PM et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial. J Clin Lipidol 2016;10:627-34.

L'étude comportait 2 phases :

- de J1 à S6 au cours desquelles le nombre de séances de LDL-aphérèse prévue pour chaque patient a été fixée,
- de S7 à la S18 au cours desquelles le nombre de séances de LDL-aphérèse adapté à la réponse du patient en termes de réduction des taux de LDL-c a été observé.

La randomisation a été stratifiée selon le nombre de séances de LDL-aphérèse (toutes les semaines, toutes les deux semaines) et le taux de Lipoprotéine a (Lpa < ou \geq 30 mg/dl).

Critères d'inclusion : Patients adultes avec un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote¹⁰ et sous traitement par :

- LDL-aphérèse toutes les semaines \geq 4 semaines ou toutes les deux semaines \geq 8 semaines avant la visite de sélection (semaine -2),
- hypolipémiant stable accompagné de mesures hygiéno-diététiques et d'une activité physique stables \geq 8 semaines.

Traitement :

- alirocumab, n=41,
- placebo, n=21.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n=63) repose sur les hypothèses suivantes : différence de la fréquence des LDL-aphérèses de 33% (écart-type 40%), puissance d'au moins 85 % pour démontrer la supériorité d'alirocumab versus placebo.

Critère de jugement principal : variation de la médiane du nombre standardisé* de séances par LDL-aphérèse après 12 semaines (entre les semaines 7 et 18), standardisé selon le nombre prévisionnel (planifié) de séances de LDL-aphérèse pour chaque patient.

**Le nombre standardisé de traitement par LDL-aphérèse était défini par le nombre de traitements par LDL-aphérèse réellement reçus entre les semaines 7 et 18 divisés par le nombre de traitements par LDL-aphérèse planifiés et stratifiés (6 :12) avant l'inclusion (6 patients avec LDL-aphérèse toutes les deux semaines et 12 patients avec LDL-aphérèses toutes les semaines).*

Critère de jugement secondaire, notamment : variation du taux de LDL-c à 6 semaines (premier critère secondaire hiérarchisé).

RESULTATS :

A l'inclusion les groupes de patients étaient comparables à l'exception du poids des patients inclus ; les patients du groupe alirocumab avaient un poids plus élevé que ceux du groupe placebo.

A l'inclusion, 56,5% des patients avaient des séances de LDL-aphérèses toutes les deux semaines et 43,5% toutes les semaines ; le taux moyen de LDL-c était de 180,7 mg/dl.

¹⁰ Diagnostic clinique (basé sur les critères WHO/Dutch Lipid Network ou les critères Simone Broome « définitive/certain ») ou génétique.

Tableau : variation de la médiane du nombre standardisé de séances par LDL-aphérèse (population ITT)

	ALIROCUMAB 150 mg N=41	Placebo N=21
Nombre standardisé de séances de LDL-aphérèse après 12 semaines		
moyenne	0,128 (0,242)	0,806 (0,191)
médiane (SD)	0 [0 ; 100]	0,833 [42 ; 100]
différence médiane versus placebo	0,750 [0,667 ; 0,833]	
p	<0,0001	

Après 12 semaines de traitement une réduction significative de la médiane du nombre de séances de LDL-aphéreses a été observée dans le groupe alirocumab 150 mg par rapport au groupe placebo avec une différence médiane de 0,750 [0,667 ; 0,833], $p < 0,0001$; les patients traités par alirocumab ont donc eu une réduction additionnelle de 75% du nombre de séances de LDL-aphérèse versus les patients traités par placebo.

La fréquence moyenne des séances de LDL-aphérèse a été de 0,128 (0,242) dans le groupe alirocumab et de 0,806 (0,191) dans le groupe placebo.

Après 6 semaines de traitement, une réduction significative du taux de LDL-c (critère secondaire de jugement) a été observée dans le groupe alirocumab par rapport au placebo : -85 mg/dl (-53,7% [-58,2 ; -49,2]) dans le groupe alirocumab versus -7 mg/dl (1,6% [-4,7 ; 7,9], différence -55,3% [-63,1 ; -47,5], $p < 0,001$, bénéfice net de -78 mg/dl.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Etude ESCAPE :

Des effets indésirables graves ont été observés chez 6/62 (9,7%) des patients : 2 (9,5%) patients du groupe placebo et 4 (9,8%) patients traités par l'alirocumab. Les effets indésirables ont été :

- Atteintes cardiaques graves : 3 (7,3%) patients du groupe alirocumab (IDM, sténose valvulaire aortique, insuffisance cardiaque congestive) versus 1 (4,8%) patients du groupe placebo (angor et bradycardie sinusale)
- Autres effets : pneumonie, sepsis, troubles musculaires (alirocumab) et thrombose du shunt (placebo).

Au total, 3 (4,8%) patients ont arrêté prématurément le traitement de l'étude pour effets indésirables (1 patient dans le groupe placebo et 2 patients dans le groupe alirocumab).

Données groupées des 14 études du dossier initial :

Le nombre de patients traités par alirocumab dans les études cliniques a été de 3 340 patients ce qui correspond à une exposition de 4 029 patients-années.

Des effets indésirables ont été observés chez 2 599/3 340 patients traités par alirocumab (77,8%) dont 534 graves. En ce qui concerne les effets indésirables d'intérêt spécifique (événements cardiovasculaires, neurologiques, musculo-squelettiques) aucune différence n'a été observé par rapport au groupe contrôle. Seules les réactions au site d'injection ont été plus fréquentes dans le groupe alirocumab.

L'exposition prolongée à l'alirocumab a été associée à une augmentation du pourcentage de patients ayant développé des anticorps anti-alirocumab au cours du traitement par rapport aux données initiales. Dans les études contrôlées de phase III, 5,1% des patients traités par alirocumab ont développé des anticorps anti-alirocumab versus 1,0% dans le groupe contrôle. La majorité de ces patients a eu des taux bas et transitoires d'anticorps, sans activité neutralisante.

9.2.2 Données issues des PBRER

Le laboratoire a fourni les données issues des deux premiers PBRER couvrant la période du 23 septembre 2015 au 23 septembre 2016.

Au cours de ces 2 périodes, aucune mesure liée à la tolérance du produit n'a été prise et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

9.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP : « Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement chez les patients traités par Praluent étaient des réactions locales au site d'injection. »

9.2.4 Données issues du PGR

Les risques identifiés et suivis dans le cadre du PGR sont les suivants :

Risques importants identifiés	Immunogénicité Réactions systémiques d'hypersensibilité
Risques importants potentiels	Cataracte (dans un contexte de taux très bas de LDL-C*) Troubles neurocognitifs
Informations manquantes	Utilisation chez l'enfant et l'adolescent Utilisation pendant la grossesse et pendant l'allaitement Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère Utilisation à long terme (> 5 ans) Retentissement clinique de taux très bas de LDL-C* pendant une période prolongée Utilisation chez les porteurs chroniques du virus de l'hépatite C ou chez les patients atteints d'hépatite C chronique. Influence de l'alirocumab sur les hormones stéroïdes gonadiques et sur les gonadotrophines (chez l'homme et chez la femme)

09.3 Données d'utilisation

Dans la population concernée par la demande d'inscription, aucune donnée d'utilisation n'est disponible.

09.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'alirocumab (PRALUENT) chez les patients avec HFHe repose sur cinq études cliniques randomisées versus placebo. Chez les patients avec HFHe et traités par LDL-aphérèse, la démonstration de l'efficacité et de la tolérance repose sur les résultats de l'étude ESCAPE.

Principales données d'efficacité

Dans la population HFHe : données déposées et analysées lors de la demande initiale

Dans l'étude de phase III EFC 12492 (FH I), randomisée en double aveugle, réalisée chez 485 patients, après 24 semaines de traitement, une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus placebo Q2S : -48,8 % (1,6) dans le groupe alirocumab Q2S versus 9,1% (1,6), différence -57,9 % (2,7), p<0,0001.

Dans cette étude, l'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 72,2% des patients du groupe alirocumab Q2S et 2,4% du groupe placebo, OR 156 [48,9 ; 498,1], $p < 0,0001$.

Dans l'étude de phase III CL 1112 (ODYSSEY FH II), randomisée en double aveugle, réalisée chez 247 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus placebo Q2S: -48,7 % (1,9) dans le groupe alirocumab 75 mg Q2S versus 2,8% (2,8), différence -51,4 % (3,4), $p < 0,0001$.

Dans cette étude, l'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 81,2% des patients du groupe alirocumab Q2S et 11,3% du groupe placebo, OR 52,2 [20,9 ; 130], $p < 0,0001$.

Dans l'étude de phase III EFC 12732 (HIGH FH), randomisée en double aveugle, réalisée chez 106 patients, après 24 semaines de traitement une réduction significativement supérieure du taux de LDL-c a été observée dans le groupe alirocumab 75 et 150 mg Q2S versus placebo Q2S : -45,7 % (3,5) dans le groupe alirocumab Q2S versus -6,6% (4,9), différence -39,1 % (6,0), $p < 0,0001$.

L'objectif cible de 0,7 g/l ou de 1 g/l de LDL-c (critère de jugement secondaire), défini en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients, a été atteint par 41% des patients du groupe alirocumab Q2S et 5,7% du groupe placebo, OR 11,7 [2,5 ; 53,5], $p = 0,0016$.

Dans la population HFHe sous LDL-aphérèse : nouvelles données

Dans l'étude ESCAPE, randomisée en double aveugle versus placebo, réalisée chez 62 patients avec HFHe sous LDL-aphérèse, après 12 semaines de traitement, une réduction significative de la médiane du nombre de séances de LDL-aphérèses a été observée dans le groupe alirocumab 150 mg par rapport au groupe placebo avec une différence médiane de 0,750 [0,667 ; 0,833], $p < 0,0001$) ; les patients traités par alirocumab ont donc obtenu une réduction additionnelle de 75% du nombre de LDL-aphérèse versus les patients traités par placebo.

Le nombre moyen des LDL-aphérèses par semaine a été de 0,128 (0,242) dans le groupe alirocumab et de 0,806 (0,191) dans le groupe placebo.

Après 6 semaines de traitement, une réduction significative des taux de LDL-c (critère secondaire de jugement) a été observé dans le groupe alirocumab par rapport au placebo : -85 mg/dl (-53,7% [-58,2 ; -49,2]) dans le groupe alirocumab versus -7 mg/dl (1,6% [-4,7 ; 7,9], différence -55,3% [-63,1 ; -47,5], $p < 0,001$, bénéfice net de -78 mg/dl.

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

Principales données de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures (douleurs oropharyngées, rhinorrhées, éternuements) et un prurit et le développement d'anticorps anti-alirocumab sans effet neutralisant

Selon le PGR, les risques importants identifiés et suivis sont : immunogénicité et réactions systémiques d'hypersensibilité.

Discussion :

L'efficacité de l'alirocumab (PRALUENT) chez les patients avec HFHe et traités par LDL-aphérèse a été évaluée sur la réduction d'un critère biologique, le taux de LDL-c et l'impact sur le nombre de séances de LDL-aphérèses. Cette étude a inclus un faible nombre de patients (n=62) et le suivi a

été limité (18 semaines, critère de jugement mesuré de la semaine 7 à la semaine 18), ce qui limite la transposabilité des résultats.

Au total et compte tenu de la nature des critères de jugement principaux choisis dans ces études, le bénéfice clinique net est encore inconnu justifiant ainsi la réalisation de l'essai ODYSSEY OUTCOMES (18 000 patients) actuellement en cours mais qui ne se limite pas aux seuls patients porteurs d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Il persiste des incertitudes en termes de tolérance notamment en ce qui concerne :

- l'impact de réduction importante des taux de LDL-c et de l'obtention de niveau très bas de LDLc sur les fonctions neurocognitives (étude à venir) et le risque de diabète,
- le développement d'anticorps.

Il persiste également des incertitudes en termes d'observance des patients avec ce traitement sous forme d'injection SC eu égard aux traitements hypolipidémiants actuels tous disponibles par voie orale.

Compte tenu des données d'efficacité en termes de réduction des taux de LDL-c, de la fréquence des LDL-aphérèses et du profil de tolérance, l'impact de PRALUENT sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. En ce qui concerne l'impact sur l'organisation des soins, les LDL-aphérèses sont réalisées par des centres qui pratiquent d'autres types d'aphérèses, la LDL-aphérèse ne représentant qu'une partie de leur activité. Par conséquent, il n'est pas attendu d'impact de PRALUENT sur l'organisation des soins.

Néanmoins, PRALUENT apporte une réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

09.5 Programme d'études

Plusieurs études sont actuellement en cours notamment :

- Une étude évaluant l'efficacité d'alirocumab (PRALUENT) sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (ODYSSEY OUTCOMES) ; la date de fin de l'étude est estimée à novembre 2017 et les résultats début 2018.
- Une étude de tolérance en ouvert (ODYSSEY APPRISE) ;
- Une étude chez le patient diabétique traité par insuline (ODYSSEY DM Insulin).

Par ailleurs, quatre études de tolérance sont prévues, dont deux de sécurité post-AMM (études PASS). Ces études ont pour objectif d'évaluer la tolérance de l'utilisation à long terme (>5 ans) de PRALUENT et l'impact clinique potentiel de taux très bas de LDL-C pendant une période prolongée, de caractériser d'avantage le risque potentiel de troubles neurocognitifs, d'évaluer l'influence de PRALUENT sur les hormones stéroïdes gonadiques, d'évaluer l'efficacité des recommandations posologiques pour éviter des taux très bas de LDL-C, et de recueillir des données de sécurité chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le protocole de l'étude neurocognitive a été approuvé par le CHMP le 10 novembre 2016. Ces études sont résumées dans le tableau ci-après.

Etude	Objectifs	Points de tolérance concernés
R727-CL-1609 (post neurocognitive study*): registre prospectif (Etude PASS**)	<p>Evaluer la tolérance dans l'utilisation à long terme (>5 ans).</p> <p>Evaluer l'impact clinique potentiel de taux très bas de LDL-C pendant une période prolongée.</p> <p>Inclure une évaluation neurocognitive spécifique.</p> <p>Evaluer l'influence de PRALUENT® sur les hormones stéroïdes gonadiques et sur les gonadotrophines (chez l'homme et chez la femme)</p>	<p>Tolérance dans l'utilisation à long terme (>5 ans)</p> <p>Impact clinique potentiel de taux très bas de LDL-C pendant une période prolongée</p> <p>Troubles neurocognitifs</p> <p>Taux d'hormones stéroïdes gonadiques et de gonadotrophines circulantes mesurés chez l'homme et chez la femme</p>
Etude PASS* chez les patients infectés par le VIH	Obtenir des données de tolérance chez les patients infectés par le VIH	Données de tolérance chez les patients infectés par le VIH
Etude avec évaluation prospective dédiée de la fonction neurocognitive	Evaluation prospective dédiée de la fonction neurocognitive au moyen d'une série de tests neurocognitifs	Evaluer les troubles neurocognitifs considérés comme risque potentiel
Etude d'utilisation du produit	Evaluer l'efficacité des recommandations posologiques telles que définies dans le document de référence	Impact clinique potentiel de taux très bas de LDL-C pendant une période prolongée

- * : Depuis le dossier initial, il a été convenu avec les autorités européennes d'effectuer cette étude en post étude dédiée à la fonction neurocognitive plutôt qu'en post ODYSSEY OUTCOMES pour une évaluation plus rigoureuse. En effet l'évaluation en baseline des paramètres d'intérêt sera faite dans l'étude neurocognitive alors qu'elle n'était pas prévue dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES.

- **PASS : Post Authorization Safety Study

L'hypercholestérolémie familiale sévère est prise en charge par les centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. Le pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès fixe de LDL-c depuis la naissance.

L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires.

La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteintes des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine. Malgré l'ensemble des traitements hypolipémiants disponibles, certains patients peuvent cependant rester non contrôlés.

Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées. Les indications de LDL aphérèse selon les recommandations de la NSFA sont :

- LDLc > 3 g/l en prévention primaire sous traitement oral maximal
- LDLc > 2 g/l en prévention secondaire sous traitement oral maximal

La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

Place de PRALUENT dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de :

- la démonstration d'efficacité de PRALUENT uniquement en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) et la réduction de la fréquence des LDL-aphérèses,
- l'absence de démonstration d'un effet de l'alirocumab sur la morbi-mortalité (étude en cours),
- des incertitudes en termes de tolérance, notamment du fait de la durée courte des études (maximum 78 semaines), qui ne permettent pas d'apprécier l'effet même à moyen terme de ce médicament,

PRALUENT, en association à un traitement hypolipémiant optimisé, peut être proposé aux patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypercholestérolémie familiale sévère expose, à long terme, à un risque élevé de maladies cardiovasculaires qui peuvent engager le pronostic vital.
- ▶ PRALUENT peut être proposé aux patients avec HFHe traités par LDL-aphérèse en association à une statine et n'ayant pas atteints l'objectif en termes de LDL-c malgré un traitement médicamenteux optimal à doses maximales.
- ▶ Les spécialités PRALUENT (alirocumab) entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Il existe des alternatives disponibles.

▶ Intérêt de Santé publique :

Compte tenu de :

- l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de ses conséquences à long terme sur le risque élevé de maladies cardiovasculaires et/ou de décès,
- sa prévalence, estimée à 1/500 avec une minorité de patients avec une forme nécessitant un traitement,
- le besoin médical mal couvert chez les patients sévères c'est-à-dire chez lesquels une LDL-aphérèse est indispensable,
- l'efficacité de PRALUENT (alirocumab) démontrée versus placebo uniquement sur la réduction des LDL-c et la diminution du nombre de séances de LDL-aphérèse et l'absence de donnée de morbi-mortalité,
- l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

PRALUENT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PRALUENT en association avec une statine est 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.

Il reste insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres indications de l'AMM.

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

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration d'efficacité de PRALUENT, en termes de réductions des paramètres biologiques (réductions du taux de LDL-c) et de réduction de la fréquence des aphérèses, chez des patients en LDL-aphérèse,
- l'absence de démonstration d'un effet de l'alirocumab sur la morbi-mortalité (étude en cours),
- des incertitudes en termes de tolérance, notamment du fait de la durée courte des études (maximum 78 semaines), qui ne permettent pas d'apprécier l'effet même à moyen terme de ce médicament,

l'ajout de PRALUENT à un traitement hypolipémiant optimisé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) à la prise en charge de patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse.

011.3 Population cible

La population cible de PRALUENT dans l'indication proposée se limite aux patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygotes traités par LDL-aphérèses en association avec une statine et non contrôlés par leur traitement.

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

Les données issues du PMSI identifient 177 patients traités par LDL-aphérèse en 2015, dans le cadre d'une hypercholestérolémie essentielle.

Le nombre de patients traités par LDL-aphérèse augmentant d'environ 10 patients par an, il est estimé qu'il sera d'environ 200 en 2017.

Estimation

La population cible peut donc être estimée à environ 200 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

La Commission souhaite que la prescription de PRALUENT (alirocumab) soit réservée aux médecins spécialisés dans la prise en charge des maladies héréditaires des lipides.

► Demandes de données

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