



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 FEVRIER 2021

alirocumab

PRALUENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli

Mise à disposition d'un nouveau dosage

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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 ;
- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

► Quel progrès ?

Pas de progrès du nouveau dosage à 300 mg par rapport aux dosages déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité PRALUENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli (alirocumab).

Cette spécialité est un complément de gamme des spécialités PRALUENT 75 mg et 150 mg, solution injectable en stylo prérempli (alirocumab). Le nouveau dosage est adapté à la posologie de 300 mg une fois toutes les 4 semaines (mensuellement).

Pour rappel, dans ses avis du 22 mars 2017¹ et 17 juillet 2019², la Commission a octroyé aux spécialités PRALUENT 75 mg et 150 mg (alirocumab) un service médical rendu **important** 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 ;
- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

02 INDICATIONS

« Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte

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.**

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

PRALUENT est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant les taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- **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.**

Pour les résultats des études concernant les effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. »

¹ Avis d'inscription du 22 mars 2017 de PRALUENT 75 et 150 mg par la Commission de la Transparence.

² Avis d'extension d'indication du 17 juillet 2019 de PRALUENT 75 et 150 mg par la Commission de la Transparence.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de PRALUENT (alirocumab) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 22 mars 2017 et 17 juillet 2019).

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

4.1.1 Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte

- ▶ L'hypercholestérolémie familiale sévère expose, à long terme, à un risque élevé de maladies cardiovasculaires qui peuvent engager le pronostic vital.
- ▶ La spécialité PRALUENT (alirocumab) est un médicament à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'alirocumab est important 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.
- ▶ Il existe des alternatives.
- ▶ PRALUENT (alirocumab) peut être proposé aux patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote 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.

Intérêt de santé publique

PRALUENT 300 mg (alirocumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par PRALUENT 300 mg (alirocumab) 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.

Le service médical rendu est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM.

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

La Commission donne un avis défavorable à la prise en charge dans les autres populations de l'indication « Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte ».

4.1.2 Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

- ▶ Les maladies cérébro et cardiovasculaires favorisées par des taux de LDL-c non contrôlés en prévention secondaire peuvent engager le pronostic vital et impacter la qualité de vie par suite de complications.
- ▶ La spécialité PRALUENT (alirocumab) est un médicament à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'alirocumab est important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et non contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

Chez les autres patients³, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi en l'absence de données permettant de documenter l'efficacité et la tolérance de PRALUENT (alirocumab).

► Il existe des alternatives.

► La spécialité PRALUENT (alirocumab) est un traitement de 3^{ème} intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé, qui doivent être réservées aux patients adultes ayant un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

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

Intérêt de santé publique

PRALUENT 300 mg (alirocumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par PRALUENT 300 mg (alirocumab) est 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 \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

Le service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment PRALUENT (alirocumab) en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez :

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant un antécédent de SCA récent (prévention secondaire), et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée, et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment PRALUENT (alirocumab) 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

³ Autres populations de l'indication « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », incluant notamment PRALUENT (alirocumab) en monothérapie ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez :

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

- les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent, ou
- les patients qui n'ont pas d'hypercholestérolémie associée, ou
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.

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

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

05 POPULATION CIBLE

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie primaire, la dyslipidémie mixte et la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie n'est pas de nature à modifier les populations cibles déjà estimées par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 22 mars 2017 et 17 juillet 2019 des spécialités PRALUENT 75 et 150 mg).

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

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

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

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

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

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

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 7 janvier 2021 Date d'examen et d'adoption : 3 février 2021
Présentation concernée	<u>PRALUENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 156 1 6)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19 août 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou en médecine interne Renouvellement non restreint Médicament d'exception
Code ATC	C10AX14 (Autres hypolipémiants)

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