

PRALUENT^{MC} – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et maladie cardiovasculaire athéroscléreuse
FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Praluent
Dénomination commune : Alirocumab
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue et stylo)
Teneurs : 75 mg/ml (1 ml) et 150 mg/ml (1 ml)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées (hypercholestérolémie familiale hétérozygote)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)

RECOMMANDATION - Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Praluent^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) à moins que la condition suivante soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de Praluent^{MC} acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), confirmée par génotypage ou par phénotypage, chez qui l'utilisation d'une statine à dose optimale en association avec l'ézétimibe n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

Chez les patients sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport à la valeur de base, soit avant tout traitement hypolipémiant.

Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2 mmol/l.

Le phénotypage est défini par une concentration de C-LDL > 4 mmol/l chez les enfants de moins de 16 ans ou > 4,9 mmol/l chez les adultes avant le début d'un traitement et au moins un des éléments suivants :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- une histoire familiale d'HFHe confirmée par génotypage chez un parent du premier degré;
- La présence d'une mutation causant une hypercholestérolémie familiale des gènes LDLR, ApoB ou PCSK9 chez un parent du premier degré;
- la présence de xanthomes chez la personne ou chez un des parents du premier ou du deuxième degré;
- La présence d'un arc cornéen avant l'âge de 45 ans chez un parent du premier degré;
- une histoire familiale d'une concentration de C-LDL > 4,9 mmol/l chez un parent adulte du premier degré ou ≥ 4 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 18 ans;
- une histoire familiale d'une concentration du cholestérol total > 7,5 mmol/l chez un parent adulte du premier ou du deuxième degré ou > 6,7 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 16 ans.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution ≥ 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur avant le début du traitement avec l'alirocumab. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'alirocumab sont données à raison d'une dose maximale de 150 mg toutes les 2 semaines.

RECOMMANDATION - Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste

L'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Praluent^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique

À l'intention du public

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique qui consiste en une élévation du mauvais cholestérol dans le sang dès la naissance. Cela a pour conséquence d'augmenter le risque de maladies cardiovasculaires. Elle se présente sous deux formes, l'hétérozygote et l'homozygote. Il ne sera question dans cet avis que de la forme hétérozygote puisque l'alirocumab n'est pas autorisé par Santé Canada pour le traitement de la forme homozygote. La forme hétérozygote est plus fréquente au Québec que dans les autres provinces. Les symptômes et les complications cardiovasculaires de la maladie apparaissent souvent avant l'âge de 50 ans.

Le traitement standard consiste en un régime alimentaire faible en graisses, associé à la prise de statines, d'Ezetrol^{MC} ou d'autres hypolipémiants. Malgré le recours à ces traitements, plusieurs patients sont encore à risque d'accidents cardiovasculaires. Ainsi, une nouvelle classe de médicaments qui abaissent le mauvais cholestérol a été récemment commercialisée. Praluent^{MC} est l'un des représentants de cette nouvelle classe

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats de plusieurs études démontrent que Praluent^{MC} est efficace et sécuritaire à court terme pour diminuer le mauvais cholestérol. Cependant, les données actuelles ne nous permettent pas de savoir si Praluent^{MC} diminue les accidents cardiovasculaires causés par cette maladie génétique. Par conséquent, une incertitude demeure quant à l'effet de l'alirocumab chez cette population. Son administration se fait par voie sous-cutanée, toutes les deux semaines.

Comparativement aux statines associées à Ezetrol^{MC}, Praluent^{MC} est plus coûteux. L'analyse présentée par le fabricant pour l'évaluation du rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) a de trop nombreuses limites pour que l'INESSS puisse statuer sur cet aspect.

Pour traiter 1 537 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, il en coûterait 23,6 M\$ au système de santé, au cours des 3 prochaines années. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, l'INESSS doit émettre des recommandations pour que les ressources soient investies de façon responsable, afin de permettre d'aider le plus grand nombre possible de personnes dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix de Praluent^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'inscrire, à moins que le fabricant ne contribue à la réduction du fardeau économique.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse

Contrairement à l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse n'est pas une condition uniquement génétique. La concentration de mauvais cholestérol est habituellement moins élevée que dans les conditions génétiques. L'accumulation de dépôts gras constitue, entre autres, de mauvais cholestérol se développe de façon progressive au fil des ans. Les complications cardiovasculaires qui en résultent apparaissent plus tardivement que dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Le traitement standard consiste également en un régime alimentaire faible en graisses, associé à la prise de statines et d'Ezetrol^{MC}. Malgré le recours à ces traitements, plusieurs patients sont encore à risque d'accidents cardiovasculaires. C'est pourquoi de nouveaux médicaments, tel Praluent^{MC}, qui abaissent le mauvais cholestérol ont été récemment commercialisés.

Les résultats de plusieurs études démontrent que Praluent^{MC} est efficace et sécuritaire pour réduire le mauvais cholestérol chez cette population. Toutefois, les données actuelles sont insuffisantes pour permettre à l'INESSS de savoir si Praluent^{MC} diminue les événements cardiovasculaires. Des données supplémentaires sont jugées nécessaires.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alirocumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 (IgG1) humain, qui a une forte affinité de liaison pour la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Cette protéine dégrade les récepteurs de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), ce qui augmente la concentration sanguine de C-LDL. En se liant à la PCSK9, l'alirocumab empêche la dégradation de ces récepteurs, si bien que la concentration de C-LDL sanguine est abaissée. Il est indiqué « comme traitement d'appoint au régime alimentaire et aux statines à la dose maximale tolérée chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote ou une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste, afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) ». Il s'agit de la première évaluation de l'alirocumab par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les patients qui souffrent d'hypercholestérolémie ont un risque plus élevé de subir un événement cardiovasculaire et ce risque est lié principalement à la concentration de C-LDL. En effet, une relation est observée entre la concentration de C-LDL élevée et le nombre important d'événements graves d'origine cardiovasculaire, tels l'infarctus du myocarde, l'accident ischémique cérébral, l'utilisation de procédures de revascularisation et le décès. Ce risque est supérieur chez les patients présentant une HFHe, comparativement aux patients qui n'en sont pas atteints.

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie héréditaire qui se caractérise par une élévation isolée de la concentration de C-LDL dans le sang. La HFHe est une maladie génétique plus fréquente au Québec qu'ailleurs dans le monde, en raison d'un effet fondateur qui explique la diffusion de cette anomalie génétique. La prévalence au Québec peut atteindre 1 sur 270, alors qu'au Canada, cette proportion est de 1 sur 500 personnes. Des dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes) sont présents chez la majorité des patients non traités de plus de 50 ans. La diète et les médicaments hypolipémiants sont la pierre angulaire du traitement. Les statines administrées à dose optimale sont les hypolipémiants oraux recommandés en première intention de traitement. Elles sont habituellement associées à l'ézétimibe ou à d'autres hypolipémiants pour une plus grande efficacité. Malgré le recours à ces divers traitements, la plupart des patients qui présentent une HFHe n'atteignent pas les valeurs cibles de C-LDL suggérées afin de réduire de façon optimale les accidents cardiovasculaires et la mortalité qui en découle.

Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, la publication de Kastelein (2015) (ODYSSEY FH I et FH II), l'étude de Ginsberg (2016) (ODYSSEY HIGH FH), l'étude de Robinson (2015) (ODYSSEY LONG TERM) ainsi que l'étude de Cannon (2015) (ODYSSEY COMBO II) ont été prises en considération.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La publication de Kastelein présente les données de deux essais multicentriques de phase III, réalisés en groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu. Ces études, d'une durée de 78 semaines, ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab à celles du placebo. Elles ont été réalisées chez 735 adultes atteintes d'HFHe, traités avec des doses stables de statines avec ou sans un autre hypolipémiant. Ces traitements étaient maintenus pendant l'étude. À l'entrée de l'étude, les patients devaient présenter des concentrations de C-LDL de 2,6 mmol/l ou plus en prévention primaire, ou de 1,8 mmol/l ou plus en prévention secondaire. L'alirocumab était administré à la dose de 75 mg toutes les deux semaines, mais cette dose pouvait être augmentée à 150 mg si la concentration de C-LDL était de 1,8 mmol/l ou plus à la semaine 8. Le paramètre d'évaluation principal est défini par la différence des concentrations de C-LDL, à 24 semaines, par rapport aux valeurs de base. Les principaux résultats obtenus selon une population en intention de traitement sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de la publication de Kastelein (ODYSSEY FH I et FH II) à 24 semaines

Paramètre d'évaluation	ODYSSEY FH I		ODYSSEY FH II	
	Alirocumab (n = 322)	Placebo (n = 163)	Alirocumab (n = 166)	Placebo (n = 81)
Différence ^a C-LDL ^b	-48,8 %	9,1 %	-48,7 %	2,8 %
Différence par rapport au placebo (valeur p)	-57,9 % (p < 0,0001)		-51,4 %; p < 0,0001	
Proportion de patients dont le C-LDL ^b est inférieur à 1,8 mmol/l ou 2,6 mmol/l ^c (valeur p)	72,2 %	2,4 %	81,4 %	11,3 %
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	

a Différence de la moyenne des moindres carrés par rapport aux valeurs de base.

b Cholestérol des lipoprotéines de basse densité.

c Proportion de patients avec ou sans événement cardiovasculaire, dont la concentration de C-LDL atteinte est inférieure à 1,8 mmol/l ou inférieure à 2,6 mmol/l, respectivement.

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. L'âge moyen des patients est d'environ 52 ans et la concentration initiale moyenne de C-LDL est d'environ 3,5 mmol/l. Notons que plus de 80 % des patients recevaient une haute dose de statines et plus de 50 % recevaient également de l'ézétimibe.

Les résultats montrent que l'alirocumab, associé à une statine avec ou sans un autre hypolipémiant, diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, comparativement au placebo. Ces résultats se maintiennent (ODYSSEY FH I : 51,8 % et FH II : 52,1 %) jusqu'à 78 semaines. La proportion de patients avec ou sans événement cardiovasculaire qui atteignent les cibles de C-LDL de 1,8 mmol/l ou de 2,6 mmol/l, respectivement, est beaucoup plus élevée dans le groupe qui recevait l'alirocumab. Bien qu'il soit accepté qu'une diminution de la concentration de C-LDL corrèle avec une réduction des événements cardiovasculaires, une incertitude demeure quant à l'efficacité de l'alirocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. En effet, aucune étude publiée n'a évalué ces paramètres chez cette population. Par conséquent, une incertitude demeure quant à l'effet de l'alirocumab chez cette population.

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'alirocumab, comparativement au placebo, sont les réactions au site d'injection (12 % contre 11 %) et les nasopharyngites (11 % contre 7 %). La présence d'anticorps anti-alirocumab peut atteindre 8,6 % chez les patients sous alirocumab, contre 1 % avec le placebo. Cependant, ces anticorps ne semblent pas diminuer l'efficacité du produit à 78 semaines. Des événements neurocognitifs sont signalés, mais leur incidence est de moins de 1 %. Les abandons dus aux effets indésirables sont rares dans les groupes.

L'étude ODYSSEY HIGH FH est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 78 semaines, elle a pour but de comparer à celles du placebo l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab à la plus haute dose, soit celle de 150 mg, administrée toutes les deux semaines. Elle a été réalisée chez 107 adultes atteints d'HFHe dont la concentration moyenne de C-LDL avoisine les 5,1 mmol/l malgré des doses stables de statines avec ou sans un autre hypolipémiant. Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Les résultats montrent que l'alirocumab associé à une statine diminue de façon cliniquement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, comparativement aux valeurs de base (-45,7 %) ainsi qu'au placebo (-39,1 %) chez les patients atteints d'HFHe. Ces résultats se maintiennent jusqu'à 78 semaines. L'administration d'alirocumab à haute dose pendant 78 semaines est associée à un faible niveau d'immunogénicité. En effet, la présence d'anticorps anti-alirocumab a été observée chez deux patients, un dans chaque groupe. La présence de ces anticorps n'a pas semblé affecter la réponse au traitement des patients concernés.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste

L'étude ODYSSEY LONG TERM est un essai de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 78 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab à celles du placebo. Elle a été réalisée chez 2 341 adultes exposés à un risque cardiovasculaire élevé et dont l'hypercholestérolémie est mal maîtrisée. Les personnes atteintes d'HFHe composent environ 18 % de la population. Les patients recevaient la dose la plus élevée de statines qu'ils pouvaient tolérer, avec ou sans un autre hypolipémiant. L'alirocumab était administré à la dose de 150 mg toutes les deux semaines. Les résultats démontrent que l'alirocumab, associé à une statine avec ou sans un autre hypolipémiant, diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, comparativement au placebo (-62 %; $p < 0,001$). Ce résultat se maintient à 78 semaines (-56 %; $p < 0,001$). Les effets indésirables les plus fréquents avec l'alirocumab comparativement au placebo sont, respectivement, les réactions au site d'injection (6 % contre 4 %), les myalgies (5 % contre 3 %), les événements neurocognitifs (1 % contre 0,5 %) et les événements ophtalmologiques (3 % vs 2%). Les abandons en raison des effets indésirables sont de 7 % dans le groupe recevant l'alirocumab et de 6 % avec le placebo.

Une analyse *post-hoc* rapporte une diminution de certains événements cardiovasculaires dans le groupe recevant l'alirocumab, comparativement au groupe recevant le placebo, pour un rapport des risques instantanés de 0,52 (IC95 % : 0,31 à 0,90). Bien que cette analyse suggère une diminution des événements cardiovasculaires dans le groupe recevant l'alirocumab, il s'agit de données préliminaires. En effet, cette analyse est effectuée a posteriori, uniquement à partir de données d'innocuité. De plus, un faible nombre d'événements est recensé. Par conséquent, ces résultats ne peuvent être retenus pour soutenir l'efficacité de l'alirocumab pour le traitement de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

L'essai de Cannon est une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 104 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab à celles de l'ézétimibe. Elle a été réalisée chez 720 adultes exposés à un risque cardiovasculaire élevé et dont l'hypercholestérolémie est mal maîtrisée. Les patients recevaient la dose la plus élevée de statines qu'ils pouvaient tolérer. L'alirocumab était administré à la dose de 75 mg toutes les deux semaines. Une augmentation de la dose à 150 mg toutes les deux semaines était possible pour les patients dont le C-LDL était de 1,8 mmol/l ou plus à la semaine 8. Le paramètre d'évaluation principal est défini par le pourcentage de variation de C-LDL à 24 semaines, par rapport aux valeurs de base. Les principaux résultats obtenus selon une population en intention de traitement sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude de Cannon (2015) (ODYSSEY COMBO II) à 24 semaines

Paramètre d'évaluation	Alirocumab (n = 467)	Ézétimibe (n = 240)	Différence et valeur p
Variation ^a du C-LDL ^b à 24 semaines	-50,6 %	-20,7 %	-29,8 %; p < 0,0001
Proportion de patients ayant atteint un taux de C-LDL inférieur à 1,8 mmol/l	77 %	45,6 %	p < 0,0001
Variation ^c du C-LDL ^b À 52 semaines	-49,5 %	-18,3 %	n.d.

a Variation par rapport aux valeurs de base à 24 semaines, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

b Cholestérol des lipoprotéines de basse densité.

c Variation par rapport aux valeurs de base à 52 semaines, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

n.d. Non disponible.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les patients sont bien répartis, le double insu est respecté et les groupes sont similaires. L'âge moyen des patients est de 62 ans et 90 % d'entre eux ont déjà présenté une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste. La concentration initiale moyenne de C-LDL avoisine les 2,8 mmol/l. Notons que 67 % des patients recevaient une haute dose de statines. Environ 18 % des participants ont eu une augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les deux semaines. Les résultats démontrent que l'alirocumab associé à une statine diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, comparativement aux valeurs de base ou à l'ézétimibe. Ces résultats se maintiennent jusqu'à 52 semaines. L'administration d'alirocumab pendant 52 semaines est en général bien tolérée. Peu de patients ont présenté une réaction au site d'injection avec l'alirocumab (3 %).

Bien qu'il soit accepté qu'une diminution de la concentration de C-LDL soit liée à une réduction des événements cardiovasculaires, cette relation est démontrée avec l'utilisation des statines et non avec cette nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la PCSK9. Par conséquent, une incertitude demeure quant à l'efficacité de l'alirocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Seules des données évaluant l'effet de l'alirocumab en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires, chez les patients atteints d'hypercholestérolémie, pourront permettre à l'INESSS d'apprécier les bénéfices de ce traitement sur la réduction d'événements cardiovasculaires.

Besoin de santé

Actuellement, les patients dont la concentration de C-LDL n'atteint pas les cibles recommandées sont traités avec des hypolipémiants, principalement des statines avec ou sans un autre hypolipémiant. Malgré ces traitements, plusieurs patients dont une majorité présente une HFHe n'atteignent pas les valeurs cibles recommandées pour les concentrations de C-LDL (Anderson 2016, Pijlman 2010). Ils demeurent ainsi exposés à un risque élevé d'événements cardiovasculaires. Pour ces raisons, de nouvelles avenues thérapeutiques possédant des mécanismes d'action différents sont requises. À noter que l'essai préalable de statines à la dose maximale tolérée, en association avec l'ézétimibe ou d'autres hypolipémiants, est recommandé, à moins de contre-indications, car l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 à la thérapie ne vise pas à remplacer les hypolipémiants de base. L'alirocumab est le second inhibiteur de la PCSK9 après l'évolocumab, mais ce dernier n'est pas inscrit aux listes pour le traitement des patients atteints d'HFHe. Par conséquent, l'alirocumab comblerait un besoin de santé pour la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

population atteinte d'HFHe. Les données actuelles ne nous permettent toutefois pas de conclure que l'alirocumab comblerait le besoin de santé chez les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses, car l'effet sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires n'est pas connu.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'alirocumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Motifs de la position unanime

- L'alirocumab administré toutes les 2 semaines, en association à une statine ainsi qu'à un hypolipémiant d'une autre classe, diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, par rapport au placebo. L'efficacité se maintient jusqu'à 78 semaines.
- L'efficacité de l'alirocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'est pas encore démontrée. Par conséquent, une incertitude demeure quant à l'effet, sur les événements cardiovasculaires, de l'alirocumab chez cette population.
- L'effet indésirable le plus fréquent avec l'alirocumab, comparativement au placebo, est la réaction au site d'injection.
- L'alirocumab comblerait un besoin de santé important pour la population atteinte d'HFHe. En effet, malgré les traitements hypolipémiants disponibles les concentrations de C-LDL de ces patients demeurent très éloignées des valeurs cibles reconnues. Ainsi, relativement tôt dans la vie, ces patients sont atteints de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques. Par conséquent, la mortalité qui en découle est plus importante que dans la population générale.

Maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'alirocumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste.

Motifs de la position unanime

- L'alirocumab administré toutes les 2 semaines, en association à une statine ainsi qu'à un hypolipémiant d'une autre classe, diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, par rapport au placebo. L'efficacité se maintient jusqu'à 78 semaines.
- L'efficacité de l'alirocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'est pas encore démontrée. Des données permettant d'apprécier ces paramètres sont jugées essentielles, car contrairement à la population atteinte d'HFHe, ces patients présentent une concentration de C-LDL plus proche des valeurs cibles reconnues.
- Le besoin de santé est important, mais les données actuelles ne permettent pas de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

savoir si l'alirocumab le comblerait.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un stylo prérempli d'alirocumab est de 279,36 \$ pour les 2 teneurs, soit 75 mg/ml et 150 mg/ml. Chez les patients atteints d'HFHe, le coût de 28 jours de traitement est de 559 \$ pour une administration de 75 mg toutes les 2 semaines. Après 8 semaines la dose peut être augmentée à 150 mg toutes les 2 semaines pour un coût identique. Ce coût s'ajoute à celui des statines (5 \$ à 43 \$) et de l'ézétimibe (10 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude coût-utilité non publiée, qui a notamment pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'alirocumab comme traitement d'appoint aux statines à la dose maximale tolérée, comparativement aux statines seules, chez les adultes présentant une HFHe. Entre autres, cette étude :

- s'appuie sur les données d'efficacité et de qualité de vie provenant des études du programme clinique ODYSSEY;
- retient, comme caractéristiques initiales de la cohorte modélisée, celles issues de la base de données britannique en médecine générale UK THIN et de l'étude de Morschladt (2004);
- repose sur l'évaluation du risque cardiovasculaire provenant de deux méta-analyses : l'une portant sur les statines (Cholesterol Treatment Trialists 2012) et l'autre portant sur les inhibiteurs de la PCSK9 (Navarese 2015).

Les conclusions de cette étude pharmacoéconomique ne sont toutefois pas retenues puisque l'analyse comporte une multitude de limites. Parmi les principales, notons :

- Le risque cardiovasculaire des patients traités par l'alirocumab est issu d'une méta-analyse (Navarese) qui présente plusieurs limites importantes, lesquelles entachent la validité des conclusions qui en découlent. À titre d'exemple, les résultats combinent l'effet cardiovasculaire d'autres inhibiteurs de la PCSK9, et ce, chez des patients qui présentent divers types de dyslipidémie. De plus, cet effet des traitements est estimé à partir de données d'innocuité puisqu'aucune des études n'intégrait de mesure de morbidité ou de mortalité cardiovasculaires comme paramètre d'efficacité principal.
- Le fabricant estime que l'effet de la réduction des concentrations de C-LDL sur la réduction des événements cardiovasculaires est identique à celui induit par les statines. Bien que l'INESSS reconnaisse que la baisse des concentrations de C-LDL avec l'alirocumab entraîne possiblement une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, il demeure une incertitude quant à l'impact de cette diminution. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle les inhibiteurs de la PCSK9 et les statines ont un effet similaire sur la réduction du risque cardiovasculaire est incertaine.

Par conséquent, les résultats générés par l'analyse coût-utilité sont empreints d'une grande incertitude rendant leur interprétation très hasardeuse. En l'absence de données cliniques adéquates sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires de l'alirocumab, l'INESSS n'est pas en mesure de se prononcer sur l'efficacité de ce produit et donc sur sa valeur pharmacoéconomique. Ainsi, il considère que le produit ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'HFHe est une maladie héréditaire caractérisée par une élévation de la concentration de C-LDL associée à d'importantes complications cardiovasculaires telles que les maladies vasculaires cérébrales, l'infarctus du myocarde ou l'angine instable. Ces maladies contribuent considérablement à la réduction de la qualité de vie, à des limitations au travail et à un risque accru de décès (ASPC 2009). Chez la population canadienne, 29 % des décès sont imputables à ces complications (Statistique Canada 2011). Les maladies cardiaques et les maladies vasculaires cérébrales demeurent la principale cause d'hospitalisations au pays.

Bien que les caractéristiques cliniques et les traitements de l'hypercholestérolémie aient fait l'objet d'études, les effets sociaux et psychologiques de la maladie, telle l'anxiété liée à l'apparition de complications cardiovasculaires, sont moins bien connus.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire du remboursement de l'alirocumab chez les patients atteints d'HFHe, le fabricant a soumis une analyse réalisée à l'aide de données épidémiologiques spécifiques à cette population. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence d'HFHe est de 0,37 % au Québec;
- Le taux de diagnostic de ces personnes est estimé à ■■ % à la première année et la proportion augmenterait à ■■ % et à ■■ % aux années 2 et 3, respectivement;
- ■■■■ de ces patients seraient traités aux fins de prévention primaire et ■■■■ aux fins de prévention secondaire;
- De tous ces patients traités, ■■ % n'atteindraient pas les cibles de concentration de C-LDL en cas de prévention primaire et ■■ % en cas de prévention secondaire;
- ■■■■ serait utilisée par ■■ % de ces patients à l'année 1 et cette proportion augmenterait à ■■ % pour les années 2 et 3;
- Parmi ■■■■, l'alirocumab détiendrait ■■ % du marché à l'année 1 et cette proportion ■■■■ % et ■■ % aux années 2 et 3, compte tenu ■■■■

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire de l'inscription de Praluent^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT						
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Nombre de personnes	█	█	█	█	
INESSS ^b	RAMQ	3 972 952 \$	7 106 119 \$	11 166 661 \$	22 245 732 \$	
	Nombre de personnes	547	978	1 537	1 537	
IMPACT NET						
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				█ \$
INESSS ^c	RAMQ	4 175 300 \$	7 521 464 \$	11 869 706 \$	23 566 470 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d				14 311 620 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e				40 722 860 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien, mais incluent la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations excluent la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien.
- c Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Le taux de diagnostic est réduit à █ %, █ % et █ % pour les années 1, 2 et 3, respectivement.
- e La prévalence est augmentée à 0,8 %.

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses formulées par le fabricant ne peuvent être retenues. Les éléments suivants ont plutôt été pris en considération :

- Prévalence d'HFHe : celle retenue est augmentée à 0,46 %. Toutefois, puisque le taux de prévalence est sujet à une grande d'incertitude, il a été testé en analyse de sensibilité.
- Taux de diagnostic : il est estimé que 30 % des personnes atteintes de cette maladie seraient diagnostiquées à la première année et que la proportion augmenterait à 40 % et à 50 % aux années 2 et 3, respectivement. En effet, on s'attend à ce que l'arrivée des inhibiteurs de la PCSK9 accroisse fortement le taux de diagnostic de l'HFHe.
- Atteinte des cibles de C-LDL : la proportion de personnes n'atteignant pas les cibles de concentration de C-LDL est fixée à 40 %, et ce, que les patients soient traités en prévention primaire ou secondaire. De fait, l'administration de l'ézétimibe en ajout aux statines réduit la proportion de personnes chez lesquelles la concentration est au-delà des seuils visés.
- Parts de marché de l'alirocumab : les parts ont été estimées à 30 %, 40 % et 50 % pour les première, deuxième et troisième années, étant donné que █ pour le traitement de l'HFHe.

Sur cette base, des coûts de 23,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ sur les 3 premières années suivant l'inscription de l'alirocumab pour le traitement de l'HFHe. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 547, 978 et 1 537 patients seraient traités pendant les 3 premières années. Toutefois, la prévalence est source d'une grande incertitude puisqu'elle peut varier de 0,37 % à 0,8 % selon les régions observées. Un taux de diagnostic plus faible, pourraient aussi influencer grandement sur les résultats. Des analyses portant sur ces deux paramètres ont montré que le coût additionnel pour la RAMQ pourrait varier fortement, soit de 14,3 M\$ à 40,7 M\$.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Il est important de noter qu'en cas d'inscription simultanée de l'alirocumab et de l'évolocumab pour le traitement de l'HFHe, l'impact budgétaire calculé pour ces deux produits ne devrait pas s'additionner. De fait, étant donné que l'évolocumab n'est pas inscrit à la *Liste des médicaments* pour cette population, la présente analyse considère que les personnes admissibles à recevoir un inhibiteur de PCSK9 recevraient l'alirocumab, alors que l'inscription simultanée conduirait à une répartition du marché entre les deux agents.

Considérations particulières

L'INESSS est sensible aux éléments cités précédemment, notamment au fait que l'alirocumab diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL chez la population atteinte d'HFHe. Toutefois, les bénéfices cliniques constatés ne parviennent pas à contrebalancer la grande incertitude pharmacoéconomique qui découle de l'absence de données concernant l'effet de l'alirocumab sur les événements de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. De plus, son inscription sur les listes imputerait au budget de la RAMQ des sommes très importantes.

L'INESSS est donc d'avis que, dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'alirocumab chez les patients atteints d'HFHe ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier contribue à atténuer le fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'alirocumab ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'HFHe, à moins que la condition suivante soit respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son coût acceptable, en raison des constats suivants :

- L'évaluation de l'efficacité de l'alirocumab, par rapport aux traitements administrés à ce stade de la maladie, n'a pas été possible. Ceci s'explique notamment par l'absence de données adéquates démontrant un effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.
- L'impact budgétaire net sur le budget de la RAMQ est substantiel, soit de près de 23,6 M\$ au cours des 3 premières années. Il pourrait même atteindre 40,7 M\$ selon l'analyse de sensibilité.

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime :

- L'alirocumab administré toutes les 2 semaines, en association à une statine ainsi

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

qu'à un hypolipémiant d'une autre classe, diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, par rapport au placebo. L'efficacité se maintient jusqu'à 78 semaines.

- L'efficacité de l'alirocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'est pas encore démontrée. Par conséquent, une incertitude demeure quant à l'effet sur les événements cardiovasculaires de l'alirocumab chez cette population.
- L'alirocumab comblerait un besoin de santé important pour la population atteinte d'HFHe. En effet, malgré les traitements hypolipémiants disponibles les concentrations de C-LDL de ces patients demeurent très éloignées des valeurs cibles reconnues. Ainsi, relativement tôt dans la vie, ces patients sont atteints de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques. Par conséquent, la mortalité qui en découle est plus importante que dans la population générale.
- L'efficacité de l'alirocumab en ajout aux statines, comparativement à celles-ci, ne peut être évaluée.
- Son inscription pour le traitement des patients atteints d'HFHe serait associée à un lourd fardeau pour la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ et coll.** 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.
- **Agence de la santé publique du Canada (ASPC).** Tracking Heart Disease and Stroke in Canada, 2009. Consulté en ligne au <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/pdf/cvd-avs-2009-eng.pdf> consulté le 20 septembre 2016.
- **Cannon CP, Cariou B, Blom D, et coll.** Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36(19):1186-94.
- **Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, et coll.** The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380(9841):581-90.
- **Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et coll.** Efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia (ODYSSEY HIGH FH). *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30(5):473-83.
- **Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et coll.** ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36(43):2996-3003.
- **Mohrschladt MF, Westendorp RG, Gevers Leuven JA, et coll.** Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;172(2):329-35.
- **Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et coll.** Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163(1):40-51.
- **Pijlman AH, Huijgenb R, Verhagena SN, et coll.** Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: A large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189-94.
- **Statistique Canada.** Mortality, Summary List of Causes (2008). Publication le 18 octobre 2011. Consulté en ligne au <http://www.statcan.gc.ca/pub/84f0209x/84f0209x2008000-eng.pdf> le 20 septembre 2016.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et coll.** ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-99.

D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).