

REPATHA^{MC} – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Repatha
Dénomination commune : Evolocumab
Fabricant : Amgen
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 140 mg/ml (1 ml)

Autre Avis

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'apporter une modification à l'indication reconnue pour le paiement de Repatha^{MC} qui a été proposée dans l'avis de juin 2016 pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe). Les modifications apportées à l'indication reconnue seraient les suivantes :

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 :

- **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;**

<p>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).</p>
--

- **une histoire familiale d'une concentration de C-LDL > 4,9 mmol/l chez un parent adulte du premier degré ou \geq 4 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 18 ans;**
- ~~— une histoire familiale d'infarctus du myocarde avant l'âge de 50 ans chez un parent du deuxième degré ou avant l'âge de 60 ans chez un parent du premier degré;~~
- 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 \geq 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur **avant le début du traitement avec l'évolocumab**. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'évolocumab sont données à raison d'une dose maximale de 140 mg toutes les 2 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évolocumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G2 (IgG2) 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'évolocumab empêche la dégradation de ces récepteurs, si bien que la concentration de C-LDL sanguine est abaissée. Il est notamment indiqué comme traitement d'appoint à la dose maximale tolérée d'une statine lorsqu'une réduction additionnelle de C-LDL est souhaitée chez les patients adultes atteints d'HFHe ou de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste. Il est actuellement inscrit aux listes pour le traitement des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), selon certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue de paiement de Repatha^{MC} chez les adultes atteints d'HFHe afin d'assurer une cohérence avec la recommandation émise pour un autre inhibiteur du PCSK9, l'alirocumab (Praluent^{MC}) dans le présent avis.

BREF HISTORIQUE

Juin 2016 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées](#)

Décision du ministre : Sursoir à la décision

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

La valeur thérapeutique de l'évolocumab pour le traitement des adultes atteints d'HFHe a été reconnue en juin 2016. Les résultats des études RUTHERFORD-2 (Raal 2015) et DESCARTES (Blom 2014) ont démontré que l'évolocumab en association à une statine ainsi qu'à un hypolipémiant d'une autre classe diminuait de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 12 semaines, par rapport au placebo. Étant donné la faible prévalence de cette condition, les données portant sur la réduction des concentrations de C-LDL avaient été jugées suffisantes. Toutefois, l'efficacité de l'évolocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'est pas encore démontrée. Par conséquent, une incertitude importante demeure quant à l'impact sur les événements cardiovasculaires de l'évolocumab chez cette population.

Les modifications proposées ont pour but d'harmoniser l'indication de paiement élaborée pour la population atteinte d'HFHe en juin 2016 aux recommandations de la Société canadienne de cardiologie (Genest 2014). Ainsi, un contrôle adéquat de la cholestérolémie se définit par l'atteinte d'une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport aux valeurs obtenues avant le début du traitement avec l'évolocumab. Il est également recommandé d'abaisser la concentration de C-LDL à moins de 2 mmol/l chez les patients qui ont une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. De plus, les hypolipémiants dont l'essai est exigé ont été précisés et les critères d'identification pour le phénotypage ont été bonifiés.

Du point de vue pharmacoéconomique, les changements proposés aux indications reconnues de ce produit n'entraînent pas de modification aux conclusions de l'analyse appréciée antérieurement.

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)

En ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS les modifications recommandées aux indications reconnues n'influent pas sur les coûts de traitement des médicaments concernés. Il n'y a pas d'impact financier sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et coll.** A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia (DESCARTES). *N Engl J Med* 2014;370:1809-19.
- **Genest J, Hegele RA, Bergeron J, et coll.** Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 2014 ;30:1471-81.
- **Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et coll.** PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40.

Note : 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).
