

PRALUENT^{MC} ET REPATHA^{MC}

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Avis transmis au ministre en janvier 2021

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)

Marque de commerce : Repatha

Dénomination commune : Évolocumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution injectable sous-cutanée (mini-doseur et stylo)

Teneurs : 120 mg/ml (3,5 ml) [mini-doseur] et 140 mg/ml (1 ml) [stylo]

Modification d'une indication reconnue – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier les indications reconnues pour le paiement sur les listes des médicaments de Praluent^{MC} et Repatha^{MC} pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), si la condition suivante est acceptée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

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~~ **En prévention primaire des événements cardiovasculaires**, 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, **et par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2,5 mmol/l.**

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

~~Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse~~ **En prévention secondaire des événements cardiovasculaires**, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2 mmol/l.

Le génotypage est défini par la présence d'une des mutations causant l'HFHe.

Le phénotypage est défini par une concentration de C-LDL **de base** > ~~4,9~~ **4,5** mmol/l chez les adultes de 18 à 39 ans, > **5,0 mmol/l chez les adultes de ≥40 ans ou plus, ou sur le C-LDL imputé si la valeur de base est inconnue**, 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;~~
- ~~— 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.~~
- **Le diagnostic d'HFHe définitif est positif en présence d'au moins un des critères majeurs suivants :**
 - la présence d'une mutation des gènes LDLR, ApoB ou PCSK9 causant l'hypercholestérolémie familiale chez le patient ou un parent du premier degré;
 - la présence de xanthomes tendineux;
 - un C-LDL de base ≥ 8,5 mmol/l.
- **Le diagnostic d'HFHe probable est positif en présence d'au moins un des critères mineurs suivants :**
 - la présence d'une histoire familiale d'une concentration de C-LDL de base ≥ 4,0 mmol/l chez un parent du premier degré âgé < 18 ans, ≥ 4,5 mmol/l chez un parent au premier degré âgé de 18 à 39 ans ou ≥ 5,0 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de 40 ans ou plus;
 - la présence de maladie coronarienne athéroscléreuse chez le patient ou un parent au premier degré âgé < 55 ans pour un homme et < 65 ans pour une femme.

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/évolocumab.~~

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).</p>

Pour la poursuite du traitement, 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 par l'alirocumab/évolocumab;**
ou
- **une concentration de C-LDL $< 2,5$ mmol/l en prévention primaire ou < 2 mmol/l en prévention secondaire.**

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/ Les autorisations pour l'évolocumab sont données à raison d'une dose maximale de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg tous les mois.~~

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps monoclonaux de type immunoglobuline G2 (IgG2) humain, qui ont 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 faible densité (C-LDL), ce qui augmente la concentration sanguine de C-LDL. En se liant à la PCSK9, l'alirocumab et l'évolocumab empêchent la dégradation de ces récepteurs, si bien que la concentration de C-LDL sanguine est abaissée. L'alirocumab et l'évolocumab sont inscrits sur les listes, notamment comme traitement d'appoint à la dose maximale tolérée d'une statine en association avec l'ézétimibe, lorsqu'une réduction additionnelle de C-LDL est souhaitée chez les adultes atteints d'HFHe. L'évolocumab est également inscrit pour les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

La présente réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, à la suite de la réception d'une lettre de cliniciens œuvrant dans le domaine de l'hypercholestérolémie familiale. Cette lettre fait état d'une discordance entre le libellé de l'indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab et l'évolocumab et la pratique clinique. En effet, ce libellé ne repose pas sur la plus récente définition simplifiée de l'HFHe, qui a été publiée en 2018 par la Société cardiovasculaire canadienne (Brunham 2018).

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

La valeur thérapeutique de l'alirocumab et de l'évolocumab a été reconnue en février 2017 ([INESSS 2017](#)) et en juin 2016 ([INESSS 2016](#)), respectivement.

L'expression phénotypique de l'HFHe n'est plus aussi caractéristique que par le passé, compte tenu de l'utilisation généralement plus précoce des statines. Chez le patient, l'existence de xanthes et le niveau de C-LDL avant le traitement par une statine ne sont pas toujours connus. Sur le plan familial, la présence de manifestations (xanthes, arcs cornéens ou xanthélasmas), les niveaux de cholestérol et de C-LDL sans traitement, l'existence d'une maladie coronarienne athéroscléreuse (MCAS) à un âge

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

précoce ou la présence de mutations dans les gènes causant l'HFHe sont des éléments difficiles à recueillir pour les apparentés au premier degré.

Suite à la mise à jour des recommandations de la Société cardiovasculaire canadienne sur l'HFHe (Brunham) et à des discussions avec des experts dans le domaine, des changements de l'indication de paiement de l'alirocumab et de l'évolocumab sont proposés. Ainsi, en prévention primaire des événements cardiovasculaires, un contrôle adéquat de la cholestérolémie se définit par une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport aux valeurs obtenues avant le début du traitement par un anti-PCSK9, mais également par l'atteinte d'une concentration < 2,5 mmol/l. En effet, une diminution de 50 % de la concentration des C-LDL avec une statine en association avec l'ézétimibe n'est pas suffisante chez certains patients pour réduire adéquatement le risque d'événements cardiovasculaires, notamment chez ceux dont la concentration des C-LDL est extrêmement élevée. De plus, les critères d'identification pour le phénotypage ont été modifiés afin de retirer certaines manifestations plus complexes à recueillir pour établir le diagnostic. Enfin, dans la définition actuelle des effets bénéfiques du traitement, mentionnons l'atteinte des concentrations de C-LDL < 2,5 mmol/l en prévention primaire et < 2 mmol/l en prévention secondaire.

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé de l'indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab ([INESSS 2017](#)) et de l'évolocumab ([INESSS 2016](#) et [INESSS 2018](#)) n'entraînerait pas de modification des conclusions des analyses appréciées 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)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant la modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab et de l'évolocumab pour le traitement des patients atteints d'HFHe a été réalisée par l'INESSS. Elle repose notamment sur des écrits scientifiques, des postulats découlant de l'avis d'experts ainsi que sur des données de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	INESSS	Référence
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients pour lesquels une demande de remboursement à la RAMQ pour un inhibiteur de la PCSK9 pourrait être refusée (sur 3 ans)	123, 141 et 159	Projection à partir des statistiques de facturation (RAMQ)
Proportion des refus liés à l'autorisation initiale ^a au renouvellement de l'autorisation	■ % ■ %	Avis d'experts et informations (RAMQ)
Proportion des demandes refusées au renouvellement de l'autorisation en raison d'une réduction des C-LDL n'atteignant pas 40 % par rapport au début du traitement, malgré l'atteinte de la concentration ciblée	5 %	Avis d'experts
Nombre total de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	91, 196 et 315	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des médicaments (sur 3 ans)		Statistiques de facturation (RAMQ), évaluations antérieures et avis d'experts
Alirocumab	40, 45 et 50 %	
Évolocumab	60, 55 et 50 %	
Provenance des parts de marché	En ajout à statine/ézétimibe	s. o.
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement annuel ^b		Calculs et <i>Liste des médicaments</i>
Alirocumab	7 215 \$	
Évolocumab	7 096 \$ ou 7 677 \$ ^c	

C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de faible densité; PCSK9 : Protéine convertase subtilisine/kexine de type 9; s. o. : Sans objet.

- Les refus ayant pour motif que l'essai d'un régime optimisé de statine et d'ézétimibe n'a pas été effectué ne sont pas retenus dans cette estimation, puisqu'il est attendu que la modification de l'indication reconnue pour le paiement n'aura aucun impact sur ces derniers.
- Les estimations incluent le coût d'acquisition des traitements, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- Les coûts sont présentés pour le format du mini doseur et de la seringue préremplie, respectivement. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ s'échelonnant d'octobre 2019 à octobre 2020, on observe que 92 % des patients sont traités avec les seringues préremplies, alors que les 8 % restant le sont avec le mini doseur.

Plus précisément, les principales hypothèses de l'analyse de l'INESSS sont les suivantes :

- Refus liés à l'autorisation initiale : Selon l'opinion des cliniciens, laquelle est corroborée par des informations obtenues par la RAMQ, les motifs de refus de remboursement pour cette fin portent principalement sur le contrôle adéquat de la cholestérolémie par une statine et l'ézétimibe, les informations disponibles permettant de poser un diagnostic basé sur le phénotype ou le génotype ainsi que l'essai préalable requis d'un régime constitué d'hypolipémiants optimisés. Dans son analyse, l'INESSS considère uniquement la proportion de ces refus pour les deux premiers motifs (lesquels représentent environ ■ % de la totalité des refus). De fait, les changements proposés de l'indication reconnue pour le paiement ne concernent pas l'essai préalable d'un régime optimisé de statine et d'ézétimibe.
- Refus liés au renouvellement de l'autorisation : Pour certains de ces refus de renouvellement, une autorisation peut ensuite être émise (■ %), alors que pour d'autres, la décision de refus est maintenue (■ %). Ainsi, la modification proposée de l'indication concernant le renouvellement permettrait à certains patients d'éviter une interruption de traitement et, à d'autres, de

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

poursuivre leur traitement. Selon les experts consultés, environ 5 % de ces refus concerneraient des patients qui atteignent les concentrations ciblées de C-LDL sans avoir une réduction de 40 % de leur lipidémie, par rapport au début de leur traitement inhibiteur de la PCSK9.

- Parts de marché des médicaments : Selon les plus récentes statistiques de facturation de la RAMQ, soit celles s'échelonnant d'octobre 2019 à octobre 2020, environ 70 % des patients reçoivent l'évolocumab, alors que les 30 % restant sont traités par l'alirocumab. Comme retenu lors des évaluations précédentes, puisqu'il est supposé que les changements proposés de l'indication reconnue pour le paiement n'influenceraient pas cette tendance, les deux inhibiteurs de la PCSK9 se partageront équitablement le marché à terme. Ainsi, il est estimé que le marché de l'évolocumab subirait une légère décroissance, ce qui aboutirait à des parts de l'ordre de 50 % la troisième année de l'analyse.

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue pour le paiement de Praluent^{MC} et de Repatha^{MC} pour le traitement des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	303 333 \$	946 548 \$	1 678 344 \$	2 929 225 \$
Nombre de personnes	91	196	315	315 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	328 577 \$	1 025 315 \$	1 817 993 \$	3 171 885 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			2 384 733 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			4 957 959 \$

PCSK9 : Protéine convertase subtilisine/kexine de type 9.

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées dans l'hypothèse d'une proportion de refus liés à l'autorisation initiale réduite de ■ % (pour s'établir à ■ %); cela aboutit à un nombre réduit de patients admissibles aux traitements (69, 148 et 237). Il est également considéré que les parts de marché de l'alirocumab et de l'évolocumab demeureraient stables (alirocumab : 30, 30 et 30 %; évolocumab : 70, 70 et 70 %).

e Les estimations sont réalisées selon l'hypothèse découlant de l'avis des experts consultés voulant qu'un supplément d'environ 15 % de patients pourrait être admissible à un traitement par un inhibiteur de la PCSK9 à la suite de la modification de l'indication reconnue et en considérant une proportion plus importante de patients satisfaisant le critère de renouvellement de l'autorisation de remboursement (pour un total de 226, 280 et 334 patients admissibles).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 3,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab et de l'évolocumab pour le traitement des patients atteints d'HFHe. Il convient de noter que la présente analyse d'impact budgétaire ne porte que sur les patients concernés par la modification de l'indication reconnue pour le paiement. Ainsi, les coûts bruts de 2,9 M\$ s'ajoutent à ceux qui seraient liés à l'indication actuellement reconnue pour le paiement de l'alirocumab et de l'évolocumab, qui sont estimés être de l'ordre 27 M\$ pour le traitement de 2 038 patients sur 3 ans.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Praluent^{MC} et de Repatha^{MC} en hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), sur les listes des médicaments.

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

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de l'alirocumab et l'évolocumab a déjà été reconnue par l'INESSS, lors de leur évaluation respective.
- Les modifications proposées permettent d'assurer une cohérence entre les exigences de l'indication de paiement et la plus récente définition de l'HFHe des sociétés savantes au Canada.
- Ce changement n'entraînerait pas de modification des conclusions des analyses pharmacoéconomiques appréciées antérieurement et dans lesquelles, il convient de rappeler, l'INESSS n'avait pas été en mesure d'évaluer leur efficience par rapport aux statines seules.
- La modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'alirocumab et de l'évolocumab aurait pour effet d'augmenter les dépenses nettes d'environ 3,2 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années, pour le traitement de 315 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification des critères de remboursement de l'alirocumab et l'évolocumab en HFHe constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de l'alirocumab ainsi que sur celui de l'évolocumab et ne tiennent pas compte de leurs ententes d'inscription confidentielles respectives. Cependant, il est considéré que tout rabais ou ristourne devrait également s'appliquer à la nouvelle indication reconnue pour le paiement, ce qui aurait pour effet de diminuer l'impact budgétaire net.
- Dans un souci de concordance, si les modifications de l'indication reconnue pour le paiement en HFHe sont effectuées, il est recommandé d'également modifier celle de l'évolocumab en HFHo. Celle proposée est la suivante :

Repatha^{MC} (indication de paiement pour le traitement de l'HFHo)

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) confirmée par génotypage ou par phénotypage ~~lors d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses optimales~~ chez qui l'utilisation d'au moins 2 hypolipémiants de classes différentes à doses

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

optimales n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

Un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2,5 mmol/l en prévention primaire des événements cardiovasculaires et < 2,0 mmol/l en prévention secondaire des événements cardiovasculaires.

Le phénotypage est défini par les 3 éléments suivants :

- une concentration de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) > 13 mmol/l avant le début d'un traitement;
- la présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans;
- la présence chez les deux parents d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote confirmée.

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 d'au moins 20 % de C-LDL par rapport aux valeurs de base. 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 420 mg toutes les 2 semaines.~~

Il est estimé que la modification proposée à l'indication reconnue pour le paiement en HFHo n'entraînerait pas de changement de la conclusion de l'analyse pharmacoéconomique appréciée antérieurement ([INESSS 2016](#)). En ce qui concerne l'impact budgétaire net, selon les statistiques de facturation de la RAMQ concernant le refus de remboursement dans la période s'échelonnant d'octobre 2017 à octobre 2020, la quasi-totalité des demandes de remboursement effectuées ont été par la suite acceptées. Par ailleurs, selon les experts consultés, l'indication actuelle ne soulèverait pas d'enjeu quant à l'admissibilité au traitement, comme c'est le cas pour les patients atteints d'HFHe. Ainsi, aucun élargissement de la taille du marché actuel de l'évolocumab n'est attendu après la modification de cette indication reconnue pour le paiement. Seuls de faibles coûts en lien avec une approbation devancée pourraient en résulter.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, et coll.** Canadian cardiovascular society position statement on familial hypercholesterolemia: Update 2018. *Can J Cardiol* 2018;34:1553-63.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Repatha^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote. Québec. QC : INESSS; 2016.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Repat_ha_HFHo_et_HFHe_2016_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Praluent^{MC} – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Québec. QC : INESSS; 2017.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Praluent_HFHe_et_CV_2017_02.pdf

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Repatha^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote. Québec. QC : INESSS; 2018. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2018/Repatha_mini-doseur_HFHo_et_HFHe_2018_02.pdf

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

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