

JUXTAPID^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Juxtapid

Dénomination commune : Lomitapide

Fabricant : Aegerion

Forme : Capsule

Teneurs : 5 mg, 10 mg et 20 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lomitapide est un hypolipémiant présentant un mode d'action distinct des autres hypolipémiants actuellement disponibles. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides. L'inhibition de cette protéine interfère notamment dans la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), entraînant une réduction des concentrations circulantes de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) dans le sang. Le lomitapide est indiqué « comme traitement d'appoint à un régime alimentaire faible en graisses et à d'autres médicaments hypolipidémiants, avec ou sans aphérese des LDL, pour réduire le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ». Plusieurs médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol sont inscrits sur les listes de médicaments. Parmi ceux-ci, on compte notamment des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), des fibrates et des agents séquestrants de l'acide biliaire. De plus, l'ézétimibe (Ezetrol^{MC}) est inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de l'hypercholestérolémie, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Juxtapid^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie héréditaire qui se caractérise par une élévation isolée de la concentration de C-LDL dans le sang. La forme homozygote est une maladie génétique rare beaucoup plus grave que la forme hétérozygote. La prévalence de l'homozygote des mutations du gène du récepteur des LDL est de 1 sur 1 million dans le monde. Au Québec, la prévalence est de 1 sur 275 000. Les personnes atteintes d'HFHo présentent un risque accru de développer une athérosclérose prématurée et des manifestations cardiovasculaires, et ce, à un jeune âge puisqu'elles sont exposées à des concentrations sanguines de C-LDL élevées dès la naissance. Des interventions telles qu'un pontage coronarien, une angioplastie coronaire, une endoprothèse coronaire et un remplacement valvulaire aortique sont souvent requis avant l'âge adulte.

La diète et les médicaments hypolipémiants sont la pierre angulaire du traitement de cette maladie. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase administrés à haute dose sont utilisés en première intention de traitement. En cas de non atteinte des valeurs cibles de C-LDL, un séquestrant de l'acide biliaire, un fibrate et l'ézétimibe seront ajoutés de façon séquentielle

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).

selon la réponse. De plus, des aphaèreses des LDL peuvent être envisagées surtout chez les patients chez qui le traitement pharmacologique n'a que peu d'effet.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique du lomitapide repose sur une étude ouverte non comparative de phase III (Cuchel 2013). Cet essai a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du lomitapide en association avec d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphaèreses des LDL, chez 29 adultes atteints d'HFHo. Vingt-sept patients présentaient des antécédents de maladie cardiovasculaire. La dose initiale du lomitapide a été de 5 mg par jour pendant 2 semaines puis elle a été augmentée graduellement toutes les 4 semaines selon la tolérance du patient, jusqu'à une dose maximale de 60 mg par jour. Aucune modification des traitements hypolipémiants n'était permise pendant les 26 premières semaines (phase d'efficacité). Par la suite, un ajustement des traitements hypolipémiants incluant l'aphaèreses des LDL pouvait se faire à la discrétion des cliniciens, et ce, jusqu'à la semaine 78 (suivi de la tolérance). L'objectif principal d'évaluation est le pourcentage de réduction des valeurs de C-LDL sanguin à la semaine 26 comparativement à celles à l'entrée dans l'étude. Les principaux résultats obtenus selon l'analyse en intention de traiter sont présentés au tableau suivant.

Efficacité du lomitapide sur le profil lipidique de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote traités avec une thérapie hypolipémiante optimale (Cuchel 2013)

Paramètre d'évaluation (pourcentage de réduction comparativement aux taux sanguins initiaux)	Semaine 26 (n = 23)	Semaine 56 (n = 23)	Semaine 78 (n = 23)
C-LDL	50 % p < 0,0001	39 % p < 0,0001	35 % p = 0,0001
Triglycérides	45 % p < 0,0001	29 % p = 0,0157	31 % p = 0,0368
Cholestérol total	46 % p < 0,0001	39 % p < 0,0001	35 % p < 0,0001
ApoB	49 % p < 0,0001	45 % p < 0,0001	43 % p < 0,0001

C-LDL : Cholestérol des lipoprotéines de basse densité

ApoB : Apoprotéine B

En raison du devis ouvert et non comparatif de cette étude, ainsi que du petit nombre de sujets évalués, le niveau de preuve est jugé faible. Les résultats montrent que le lomitapide diminue de façon importante les concentrations sanguines de C-LDL et des autres paramètres du profil lipidique global après 26 semaines, lorsque associé à des traitements hypolipémiants optimaux. Notons que la concentration sanguine initiale moyenne de C-LDL chez les patients est de 8,7 mmol/l. Des concentrations de C-LDL inférieures à 2,6 mmol/l et à 1,8 mmol/l sont observées à la 26^e semaine chez 8 patients et un patient, respectivement. Aucune information n'est rapportée selon laquelle ces dernières concentrations se sont maintenues jusqu'à la 78^e semaine. On note par ailleurs que le pourcentage de réduction du C-LDL et celui des autres paramètres d'évaluation tendent à décroître avec le temps. Puisque des modifications aux autres traitements hypolipémiants étaient possibles à partir de la 26^e semaine, il ne peut être conclu avec certitude que cette tendance est liée à une perte d'efficacité du lomitapide. La signification clinique de la réduction de C-LDL chez cette population est difficilement appréciable car on ne sait pas si cette baisse complémentaire se traduit par des bénéfices sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, ainsi que sur la qualité de vie, puisque cela n'est

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).

pas documenté. Des données sur ces derniers paramètres sont souhaitables afin de bien évaluer les bénéfices cliniques chez une clientèle présentant déjà dans une grande proportion des antécédents de maladie cardiovasculaire. Bien que l'HFHo soit une maladie rare, l'INESSS est d'avis qu'une étude d'une durée relativement courte ayant pour but d'évaluer l'effet du lomitapide sur les événements cardiovasculaires pourrait être possible en raison de leur incidence élevée chez la population à l'étude.

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature gastro-intestinale, d'intensité légère à modérée, comme : de la diarrhée (79 %), des nausées (66 %), de la dyspepsie (38 %) et des vomissements (35 %). Ils sont survenus plus fréquemment pendant la phase d'augmentation de doses. Une élévation de la concentration des aminotransférases au-delà de 3 fois à 5 fois la normale et une accumulation de graisse hépatique (stéatose) ont également été observées. L'effet clinique à long terme d'une accumulation de graisse au niveau du foie ainsi que la réversibilité des séquelles potentielles ne sont pas connus.

Besoin de santé

L'objectif de traitement chez les patients atteints d'HFHo est d'abaisser les concentrations de C-LDL dans le sang à des valeurs cibles reconnues pour réduire la fréquence et la gravité des accidents cardiovasculaires et pour diminuer la mortalité. Malgré les options de traitement actuelles, les valeurs cibles de C-LDL ne peuvent être atteintes chez tous les patients. L'ajout du lomitapide à la thérapie optimisée pourrait donc permettre à ces derniers de diminuer davantage les concentrations sanguines de C-LDL. Toutefois, l'effet de cette diminution sur le risque d'événements cardiovasculaires ne peut actuellement être quantifié avec la documentation scientifique disponible. De plus, l'effet d'un traitement avec le lomitapide sur la qualité de vie des patients n'est pas documenté.

En conclusion, les données disponibles montrent que le lomitapide améliore les concentrations de C-LDL dans le sang chez les patients atteints d'HFHo traités avec une thérapie hypolipémiante optimisée. Cependant, les bénéfices cliniques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ainsi que sur la qualité de vie restent à démontrer chez une clientèle présentant déjà dans une grande majorité des cas des antécédents cardiovasculaires. De plus, les risques à long terme de l'accumulation des graisses hépatiques demeurent inconnus et préoccupants. Bien que l'INESSS soit interpellé par le contexte particulier qui entoure l'évaluation de médicaments pour le traitement de maladies rares, la qualité de la preuve disponible ainsi que l'innocuité ne permettent pas de reconnaître la valeur thérapeutique du lomitapide pour le traitement de l'HFHo.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Juxtapid^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et coll.** Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381(9860):1055-66.

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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--