

PRALUENT^{MC} – Prévention secondaire des événements cardiovasculaires

Avis transmis à la ministre en septembre 2019

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)

Inscription – 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 à la ministre d'inscrire Praluent^{MC} sur les listes des médicaments, pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour la prévention des événements cardiovasculaires, chez les patients :
 - ayant subi un syndrome coronarien aigu au cours des 18 derniers mois;
et
 - ayant des taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) $\geq 1,8$ mmol/l;
et
 - dont le contrôle de la cholestérolémie n'est pas adéquat :
 - malgré 3 mois d'utilisation concomitante d'une statine à dose optimale et d'ézétimibe;
ou
 - malgré 3 mois d'utilisation d'une statine à dose optimale ou d'ézétimibe en raison de contre-indication ou d'intolérance sérieuse à l'un ou l'autre de ces médicaments;
ou
 - parce que ni une statine ni l'ézétimibe ne peuvent être utilisés en raison de contre-indication ou d'intolérance sérieuse.

L'essai de deux statines est exigé pour conclure à une intolérance aux statines.

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 4 mois.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Avec les demandes de poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique définie par :

- une diminution d'au moins 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur précédant le début du traitement à l'alirocumab;
ou
- l'atteinte de la cible des taux de C-LDL.

Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

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 faible 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.

L'alirocumab est notamment indiqué « en association avec une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres traitements hypolipémiants, pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire ischémique et d'angine instable nécessitant l'hospitalisation chez des adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire établie ». Le fabricant demande le remboursement de l'alirocumab spécifiquement pour les patients ayant subi un syndrome coronarien aigu (SCA) et ayant besoin d'abaisser davantage leur taux de C-LDL. Il s'agit de la troisième évaluation de Praluent^{MC} par l'INESSS pour la prévention des événements cardiovasculaires.

BREF HISTORIQUE

Février 2017 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique](#)

Octobre 2017 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluations antérieures

Dans les précédentes évaluations, la valeur thérapeutique de l'alirocumab n'a pas été reconnue pour le traitement de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Cette recommandation était principalement basée sur l'évaluation de l'étude ODYSSEY LONG TERM, un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, qui comparait l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab à celles du placebo (Robinson 2015). L'INESSS a reconnu l'efficacité de l'alirocumab à réduire les concentrations sériques de C-LDL, un paramètre biochimique pertinent. Cependant, la relation entre la réduction du C-LDL et la réduction des événements cardiovasculaires n'était pas établie avec l'alirocumab. L'efficacité de ce traitement sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'était pas encore démontrée, car l'analyse de ODYSSEY LONG TERM portant sur ce paramètre avait été effectuée *post-hoc*.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

En somme, l'INESSS a jugé qu'une étude clinique dont l'objectif principal est d'évaluer l'effet de l'alirocumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires était indispensable.

Évaluation actuelle

Parmi les publications analysées, l'étude ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018, Szarek 2019) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ODYSSEY OUTCOMES est un essai de phase III à répartition aléatoire, multicentrique et à double insu qui a pour but de déterminer si l'alirocumab diminue la survenue d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo. Elle a été réalisée sur 18 924 sujets ayant eu un SCA au cours des 12 mois avant la répartition aléatoire. Ceux-ci devaient avoir notamment des concentrations sanguines de C-LDL $\geq 1,8$ mmol/l et devaient recevoir de hautes doses de statines ou, du moins, la dose maximale tolérée. Une stratification a été effectuée selon la région géographique. Les patients ont été répartis pour recevoir l'alirocumab à une dose de 75 mg ou le placebo, par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Des ajustements de doses de l'alirocumab pouvaient être effectués, à l'insu du patient et des investigateurs, selon un algorithme précis. Les cibles de C-LDL étaient de 0,6 mmol/l à 1,3 mmol/l. Une substitution de l'alirocumab par le placebo était possible si les concentrations de C-LDL atteignaient moins de 0,39 mmol/l.

Le paramètre d'évaluation principal est un critère composite d'événements coronariens majeurs (*major coronary events* ou MACE) formé des éléments suivants : un décès à la suite d'une maladie coronarienne, un infarctus du myocarde (IM) non fatal, un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal ou fatal et une angine instable requérant une hospitalisation. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres secondaires clés ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats obtenus en intention de traiter, après un suivi médian de 2,8 ans, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018)

Paramètre d'évaluation ^a	Alirocumab	Placebo	RRI (IC95 %); valeur p
Paramètre principal composite ^b	9,5 %	11,1 %	0,85 (0,78 à 0,93); p < 0,001 ^c
Tout événement coronarien	12,7 %	14,3 %	0,88 (0,81 à 0,95); p = 0,001
Événement coronarien majeur	8,4 %	9,5 %	0,88 (0,80 à 0,96); p = 0,006
Tout événement cardiovasculaire	13,7 %	15,6 %	0,87 (0,81 à 0,94); p < 0,001
Paramètre secondaire composite ^d	10,3 %	11,9 %	0,86 (0,79 à 0,93); p < 0,001
Décès à la suite d'une maladie coronarienne	2,2 %	2,3 %	0,92 (0,76 à 1,11); p = 0,38 ^e
Décès de cause cardiovasculaire	2,5 %	2,9 %	0,88 (0,74 à 1,05) ^f
Décès de toutes causes	3,5 %	4,1 %	0,85 (0,73 à 0,98) ^f

AVC : Accident vasculaire cérébral; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IM : Infarctus du myocarde; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Exprimé en pourcentage de patients.

b Comprend le décès à la suite d'une maladie coronarienne, l'IM non fatal, l'AVC non fatal ou fatal et l'angine instable requérant une hospitalisation.

c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0498 (test bilatéral).

d Comprend le décès de toutes causes, l'IM non fatal et l'AVC ischémique non fatal.

e Le résultat obtenu est non statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.

f Le résultat obtenu est exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- L'étude ODYSSEY OUTCOMES est un essai d'un niveau de preuve élevé. Elle est aussi jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais d'attrition sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, les patients sont généralement bien répartis entre les groupes, peu de sujets ont été perdus au suivi et peu de déviations majeures au protocole ont été relevées.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'une étude cardiovasculaire.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été relevés :

- Le placebo est un comparateur jugé adéquat au moment de la réalisation de l'étude. Toutefois, dans le contexte québécois actuel, l'ézétimibe, en ajout aux statines, aurait été un comparateur plus pertinent.
- En ce qui a trait à l'algorithme utilisé dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, l'arrêt du traitement à l'atteinte d'une cible déterminée ne reflète pas la pratique actuelle.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 59 ans et sont majoritairement des hommes (75 %). La plupart des sujets sont atteints d'hypertension. Le temps médian entre le SCA, constitué principalement d'un IM (83 %) ou une angine instable (16,8 %), et la répartition aléatoire est de 2,6 mois. Il est à noter qu'environ 3 % des patients étaient sous ézétimibe au moment de la répartition aléatoire, ce qui reflète peu la pratique. En effet, au Québec, en raison des résultats de l'étude IMPROVE-IT (Cannon 2015) qui ont démontré que l'ajout de l'ézétimibe à une statine réduisait le risque d'événements cardiovasculaires, l'ézétimibe est utilisé lorsque les statines ne permettent pas d'atteindre les cibles. D'ailleurs, les lignes directrices cardiovasculaires canadiennes de 2016 (Anderson 2016) recommandent l'ézétimibe comme traitement de deuxième intention pour réduire les C-LDL chez les patients dont les cibles n'ont pas été atteintes avec une statine à une dose maximale tolérée.
- Selon les experts cliniques consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de cette étude démontrent que l'alirocumab diminue de 15 % le risque d'événements coronariens majeurs, comparativement au placebo, chez les patients avec une maladie cardiovasculaire et une hypercholestérolémie. Cette diminution est statistiquement et cliniquement significative. Le nombre de sujets à traiter (*number needed to treat*, NNT) à l'alirocumab durant 4 ans pour prévenir un événement coronarien majeur est de 49. Une analyse prédéfinie de sous-groupes semble montrer, en faveur de l'alirocumab, une ampleur globalement homogène de l'effet du traitement sur la survenue d'événements coronariens majeurs. Il est à noter que l'alirocumab semble apporter au sous-groupe de patients ayant des concentrations de C-LDL $\geq 2,6$ mmol/l au début de l'étude un bénéfice plus important qu'à ceux ayant des concentrations de C-LDL $< 2,6$ mmol/l. Un test d'interaction global planifié suggère toutefois un effet de traitement homogène entre ces sous-groupes (valeur p au-dessus du seuil de signification établi à 0,05). De plus, bien que planifiée, cette analyse est exploratoire et la stratification n'a pas été effectuée selon les concentrations de C-LDL. L'alirocumab diminue aussi le risque d'événements coronariens ou cardiovasculaires, d'événements coronariens majeurs, ainsi que les événements du paramètre secondaire composite (le décès de toutes causes, l'IM non fatal et l'AVC ischémique non fatal). Puisque le décès à la suite d'une maladie coronarienne est non statistiquement

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

significatif comparativement au placebo, les résultats concernant le décès de cause cardiovasculaire et celui de toutes causes sont exploratoires en raison de la séquence hiérarchisée.

Une analyse ayant pour but d'évaluer les concentrations de C-LDL tout au long de l'étude a aussi été réalisée. Les concentrations moyennes de base sont de 2,38 mmol/l, avec environ 30 % des patients présentant des concentrations de C-LDL à 2,6 mmol/l ou plus. Dans le groupe alirocumab, à 4, 12 et 48 mois après la répartition aléatoire, les concentrations moyennes de C-LDL étaient de 1 mmol/l, 1,2 mmol/l et 1,7 mmol/l, respectivement. Dans le groupe placebo, ces niveaux étaient de 2,4 mmol/l, 2,5 mmol/l et 2,7 mmol/l, respectivement. Il est à noter qu'on observe une augmentation des concentrations de C-LDL dans le temps, et ce, même en excluant les patients ayant eu une substitution de l'alirocumab par le placebo (7,7 %). Elles demeurent toutefois en deçà de 1,8 mmol/l.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables rapportés dans cette étude sont similaires à ceux des essais précédents. L'effet indésirable le plus fréquent avec l'alirocumab comparativement au placebo est la réaction au site d'injection (3,8 % contre 2,1 %). Les abandons en raison des effets indésirables sont de 3,6 % dans le groupe recevant l'alirocumab et de 3,4 % avec le placebo.

Une analyse prédéfinie des données de l'étude ODYSSEY OUTCOMES a été réalisée (Szarek). Elle a pour but de déterminer dans quelle mesure l'alirocumab réduit le risque d'événements non fatals subséquents ou de décès de toutes causes. Un événement non fatal est défini comme un IM non fatal, un AVC ischémique non fatal, une angine instable requérant une hospitalisation, un AVC hémorragique, une insuffisance cardiaque requérant une hospitalisation ou une revascularisation coronarienne. Les événements non fatals les plus fréquents sont l'IM et la revascularisation. Il est à noter que ce dernier ne faisait pas partie du paramètre d'évaluation principal (composite). Parmi les 2 622 patients ayant subi un premier événement cardiovasculaire non fatal, 82 % des patients sous l'alirocumab et 85 % des patients sous placebo recevaient toujours le traitement assigné au moment de l'événement. Tous les patients, sauf quatre sous alirocumab et trois sous placebo, ont poursuivi le traitement après le premier événement. De ces patients, 48 % ont eu au moins un événement cardiovasculaire additionnel. Les résultats de cette analyse suggèrent que les patients ayant eu un premier événement cardiovasculaire non fatal ont un risque de décès subséquent de 5,7 % dans le groupe alirocumab et de 5 % dans le groupe placebo. Après un second événement cardiovasculaire non fatal, le décès survient comme troisième événement chez 6,2 % et 6,6 % dans les groupes alirocumab et placebo, respectivement. Ces données purement descriptives suggèrent que chaque événement cardiovasculaire non fatal est associé à un risque augmenté de décès subséquent. Au total, il y a eu 385 événements non fatals ou décès de moins avec l'alirocumab qu'avec le placebo, dont 190 premiers événements de moins. Bien que ces résultats soient très importants cliniquement, ils proviennent d'une analyse exploratoire.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés ci-après proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les cliniciens, les nouvelles données obtenues avec l'étude ODYSSEY OUTCOMES sont suffisantes pour démontrer que l'alirocumab diminue le risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant eu un SCA dans les 12 derniers mois. Ils mentionnent aussi que l'alirocumab est un

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ajout important dans l'arsenal thérapeutique pour traiter l'hypercholestérolémie en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires.

Les cliniciens notent que chez les patients ayant des concentrations de C-LDL $\geq 2,6$ mmol/l, les résultats de sous-groupes obtenus, qui démontrent un bénéfice plus important que chez les sujets ayant des concentrations inférieures, sont difficilement explicables puisque cela n'est pas observé avec l'évolocumab dans l'étude FOURIER (Sabatine 2017).

Certains cliniciens mentionnent que l'alirocumab diminue davantage les concentrations de C-LDL que l'ézétimibe (Cannon 2015, El Shahawy 2017). Il est à noter que l'ézétimibe, en association avec une statine, permet notamment à environ 40 % des patients d'atteindre un taux de C-LDL inférieur à 1,8 mmol/l, ce qui est non négligeable. Cette étude n'a toutefois pas évalué l'impact de ces résultats sur la survenue d'événements cardiovasculaires.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'une association.

Besoin de santé

Pour les patients ayant subi un SCA, le traitement initial de l'hypercholestérolémie est la diète ainsi qu'une statine. Si les cibles de C-LDL ne sont toujours pas atteintes, l'introduction de l'ézétimibe peut alors amener une réduction supplémentaire d'environ 20 % des C-LDL (Cannon). Par contre, pour certains patients, cet ajout est insuffisant. Les autres traitements disponibles, tels que les séquestrants de l'acide biliaire et les fibrates, sont peu ou pas efficaces.

Par conséquent, l'accès à de nouvelles avenues thérapeutiques aux mécanismes d'action complémentaires peut s'avérer utile chez ces patients. Les données actuelles permettent de conclure que l'alirocumab comblerait un besoin de santé chez les personnes ayant subi un SCA.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'alirocumab est démontrée pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie.

Motifs de la position unanime

- L'alirocumab réduit la concentration sérique de C-LDL, un paramètre biochimique pertinent.
- Les nouvelles données permettent de conclure que l'alirocumab diminue le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant subi un SCA au cours des 12 derniers mois et ayant des C-LDL $\geq 1,8$ mmol/l, en comparaison du placebo.
- L'alirocumab ne réduit toutefois pas le risque de survenue d'un décès à la suite d'une maladie coronarienne, d'un décès de cause cardiovasculaire ou d'un décès de toutes causes.
- L'alirocumab représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de santé important chez les patients dont l'utilisation d'une statine à dose optimale n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie pour la prévention secondaire d'événements cardiovasculaires.

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

Le prix de vente garanti de l'alirocumab est maintenant de 256,21 \$ par stylo injecteur prérempli ou seringue préremplie, tant pour la dose de 75 mg que pour celle de 150 mg. Le coût de chaque période de 28 jours de traitement, à raison d'une administration par voie sous-cutanée toutes les deux semaines, est de 512 \$. Ce coût s'ajoute à celui du régime pharmacologique hypolipémiant, lequel peut être constitué d'une statine (3 à 43 \$), de l'ézétimibe (5 \$), ou des deux.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'estimer le ratio différentiel de l'alirocumab comme traitement d'appoint à une statine à la dose maximale tolérée, comparativement à une statine seule, chez les adultes ayant eu un SCA au cours des 12 derniers mois et présentant des niveaux de C-LDL élevés. Cette analyse :

- s'appuie sur un modèle de Markov constitué de 12 états de santé, notamment la première année post-SCA, la deuxième année et les subséquentes (SCA stable). À tout moment, il est possible de transiter vers une revascularisation élective, un AVC ischémique non fatal, un SCA non fatal ou de décéder;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie sur de nombreuses sources pour documenter les intrants cliniques : base de données UK THIN pour les probabilités de survenue d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals, programmes de soutien aux patients ou registres pour documenter les caractéristiques et le risque cardiovasculaire de base des patients, ainsi que l'étude ODYSSEY OUTCOMES pour l'effet des traitements sur le risque cardiovasculaire;
- inclut des valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé, principalement dérivées de la combinaison des essais du programme ODYSSEY, où les données ont été obtenues avec le questionnaire *EuroQol 5-Dimensions* (EQ-5D). En présence d'un événement cardiovasculaire, un décrement d'utilité spécifique à ce type d'événement est appliqué, lequel provient de la documentation scientifique ou de l'avis d'experts;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de la prise en charge des événements cardiovasculaires (visites à l'urgence, hospitalisations, visites de suivi, soins à domicile et à long terme). En analyse de sensibilité, selon une perspective sociétale, les coûts indirects en pertes de productivité s'ajoutent.

Le ratio coût-utilité incrémental de base du fabricant est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) lorsque l'alirocumab en ajout à une statine est comparé à une statine seule. Ce résultat est obtenu à partir d'une cohorte dont les caractéristiques de base (niveaux de C-LDL, âge, sexe et présence de diabète) s'apparentent à celles de la population dans un contexte de vie réelle et pour laquelle les probabilités de survenue d'événements cardiovasculaires proviennent de la base de données UK THIN. À la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis une analyse dans laquelle les caractéristiques de base des patients et les probabilités de survenue d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals proviennent plutôt de l'essai ODYSSEY OUTCOMES. Le résultat de cette dernière, selon la perspective sociétale, s'établit à ■ \$/QALY gagné.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, la comparaison la plus robuste et la plus adéquate est celle qui porte sur les données de l'essai ODYSSEY OUTCOMES. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter les résultats et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Mortalité de toute cause : Dans le scénario du fabricant, la probabilité de décès modélisée est celle de la mortalité de toutes causes, qui regroupe les causes cardiovasculaires et non cardiovasculaires. Une diminution du risque est retenue pour l'alirocumab; celle-ci reflète le bénéfice observé dans l'essai ODYSSEY OUTCOMES. Par contre, selon l'INESSS, cet avantage accordé à l'alirocumab ne peut être retenu, en raison de la nature exploratoire de ce résultat clinique. Il convient de noter que, malgré cet ajustement, un gain non actualisé de 0,18 année de vie gagnée demeure en raison de la structure du modèle; celui-ci découlerait des événements cardiovasculaires évités avec l'alirocumab. Bien que l'INESSS juge plausible que le risque de mortalité cardiovasculaire augmente à long terme chez un patient qui cumule les événements non fatals, son ampleur est toutefois hautement incertaine. Il en est de même pour le gain de survie qui se dégage avec l'alirocumab, ce qui constitue une limite au modèle.
- Valeurs d'utilité : Les valeurs retenues par le fabricant pour les différents états de santé proviennent du regroupement d'essais du programme ODYSSEY, lequel inclut des hyperlipidémies d'étiologies diverses. Puisqu'en fonction du type d'atteinte il y a une variation, notamment en ce qui concerne l'évolution et la gravité de la condition ainsi que l'âge des patients, une hétérogénéité quant aux mesures de préférence est suspectée. Par conséquent, les valeurs ont été modifiées par l'INESSS et seules celles tirées de l'essai ODYSSEY OUTCOMES ont été utilisées. De plus, les valeurs d'utilité spécifiques à l'IM non fatal ont été modulées en analyse de sensibilité, afin de correspondre à celles retenues lors d'évaluations précédentes de l'INESSS.
- Événements cardiovasculaires : L'effet de l'alirocumab sur la réduction du risque d'événements cardiovasculaires, tels l'angine instable et l'IM, est inclus dans le modèle de manière biphasique. Une probabilité spécifique est considérée dans la première année suivant la survenue de l'événement, alors qu'une seconde probabilité est appliquée chaque année subséquente. Cette modélisation est notamment justifiée par le fait que l'effet de l'alirocumab sur la réduction du risque cardiovasculaire survient après un certain délai. Bien que l'INESSS soit en accord avec cette approche, il a apporté des modifications concernant des probabilités pour lesquelles il y avait absence de différence statistiquement significative; celles-ci ont principalement lieu au cours de la première année.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'alirocumab comme traitement d'appoint à une statine, comparativement à une statine, chez les patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT ^a				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^b				
1. Mortalité de toute cause	0,13	0,24	67 345	277 633
2. Valeurs d'utilité (ODYSSEY OUTCOMES)	0,89	0,87	71 339	81 572
3. Valeurs d'utilité (Infarctus du myocarde)	0,89	0,91	71 339	78 314
4. Horizon temporel (20 ans)	0,51	0,55	65 410	119 615
5. Événements cardiovasculaires	0,87	0,82	72 566	88 064
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+5	0,10	0,19	68 511	370 118 ^c
BORNE INFÉRIEURE				
1+3+5	0,10	0,24	68 511	290 138
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+4+5	0,04	0,12	64 276	528 843
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES ^d	nd			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CV : Cardiovasculaire; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; nd : Non disponible; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SCA : Syndrome coronarien aigu.

a Le scénario présenté est celui qui porte sur les données de l'essai ODYSSEY OUTCOMES.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario du fabricant.

c La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI, selon la perspective du MSSS, est de 375 786 \$/QALY gagné.

d En raison de la nature des modifications effectuées dans le modèle pharmacoéconomique, ces résultats ne sont pas disponibles.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental de l'alirocumab en ajout à une statine, par rapport à une statine seule, est de 370 118 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de 290 138 à 528 843 \$/QALY gagné.

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'inobservance du traitement aux statines est un problème important dans la gestion de la dyslipidémie. En effet, une grande proportion de patients ne prennent pas leur statine en raison d'intolérance, mais aussi d'une perception d'un manque d'efficacité (Banach 2016). Les lignes directrices canadiennes recommandent l'utilisation de statines en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires; si les cibles de C-LDL ne sont pas atteintes, l'ézétimibe constitue un traitement de deuxième intention (Anderson). À la lumière de ces informations, en raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients ayant fait l'essai d'une statine à la suite d'un SCA survenu dans les 18 derniers mois (30 883 selon les statistiques de facturation de la RAMQ), l'INESSS juge qu'il serait raisonnable de recommander l'essai d'une statine en association avec l'ézétimibe pendant au moins

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

trois mois, afin d'optimiser le traitement hypolipédémiant avant l'utilisation de l'alirocumab. D'ailleurs, les nouvelles lignes directrices américaines sur la gestion du cholestérol (Grundy 2018) recommandent cette pratique basée sur un plus grand recul concernant l'innocuité avec l'ézétimibe ainsi que sur une étude qui simulait une telle stratégie chez une population à haut risque cardiovasculaire (Cannon 2017).

Bien que l'étude ODYSSEY OUTCOMES n'inclue que des patients ayant eu un SCA au cours des 12 derniers mois, l'INESSS est d'avis qu'une prolongation de ce délai jusqu'à 18 mois, entre cet événement cardiovasculaire et l'introduction de l'alirocumab dans la thérapie hypolipémiante, est acceptable afin de tenir compte de la réalité du système de santé québécois.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant. Celle-ci vise l'inscription de l'alirocumab pour le traitement des patients ayant subi un SCA dans les 12 derniers mois et ayant besoin d'abaisser davantage leurs niveaux de C-LDL malgré l'usage de statines à dose maximale tolérée, avec ou sans un autre agent hypolipémiant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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 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 (modification apportée le 11 novembre 2019)

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients subissant un SCA par année (3 ans) ^a	24 571, 25 018, 25 474	51 639, 21 670, 21 821
Pourcentage de couverture RAMQ	■ %	68 %
Proportion des patients ayant subi un SCA et ayant reçu un traitement par statine ^b	■ %	89 %
Proportion des patients recevant une haute dose de statine	■ %	s. o.
Proportion des patients avec des taux de C-LDL ≥ 1,8 mmol/l (si statine seulement)	■ %	70 %
Proportion des patients ayant reçu à la fois une statine et l'ézétimibe	s. o.	Sans inscription de l'alirocumab : 15 % Avec inscription de l'alirocumab : 70 %
Proportion des patients qui maintiennent le traitement combiné statine/ézétimibe ^c	s. o.	68 %
Proportion des patients avec des taux de C-LDL ≥ 1,8 mmol/l (si statine/ézétimibe)	s. o.	49 %
Nombre cumulatif de patients admissibles à l'alirocumab (3 ans)	■, ■, ■	14 074, 19 748 et 25 468
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'alirocumab (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	20,4 %, 22,2 %, 24,1 %
Provenance des parts de marché	En ajout aux statines	En ajout à une statine et à l'ézétimibe
COÛT ANNUEL DE TRAITEMENT		
Alirocumab ^d	An 1 : ■ \$ An 2 : ■ \$ An 3 : ■ \$	6 754 \$
Ézétimibe	s. o.	210 173 \$

C-LDL : Cholestérol à lipoprotéine de faible densité; RPAM : Régime public d'assurance médicaments; SCA : Syndrome coronarien aigu; s. o. : Sans objet.

- Les estimations du fabricant ne concernent que ■ et tiennent compte d'une incidence annuelle des infarctus du myocarde de ■ %. Pour l'INESSS, la première année inclut les patients ayant subi un SCA dans les 18 derniers mois. Les années 2 et 3 tiennent seulement compte des patients ayant subi un premier SCA au cours de ces années.
- Pour le fabricant, il s'agit de la proportion de patients qui sont actuellement traités par une statine, alors que pour l'INESSS, il s'agit de la proportion de patients qui ont fait l'essai d'une statine au cours de leur vie.
- L'INESSS considère que ces patients feront un essai moyen de trois mois d'ézétimibe avant de possiblement le cesser.
- Le fabricant considère qu'un patient reçoit en moyenne ■, ■ et ■ jours de traitement par année aux années 1, 2 et 3, respectivement; ces durées tiennent notamment compte d'une observance thérapeutique de ■ %. Il considère un coût des services professionnels du pharmacien de 8,37 \$ par mois. L'INESSS considère que le patient est traité durant 339 jours en moyenne (93 % d'adhésion, ODYSSEY OUTCOMES) et un coût moyen des services professionnels du pharmacien de 9,00 \$ par mois.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, les données utilisées s'appuient sur plusieurs hypothèses de nature épidémiologique ainsi que sur des données non publiées et difficilement vérifiables. L'INESSS a effectué sa propre analyse d'impact budgétaire en s'appuyant sur les données de facturation de la RAMQ et médico-administratives (MED-

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ECHO) à sa disposition. Ces statistiques ont été utilisées pour estimer le nombre de patients ayant eu un SCA dans les 18 derniers mois, ainsi que leur consommation de statine et d'ézétimibe. Un ensemble d'hypothèses et d'éléments ont de plus été modifiés par rapport au scénario du fabricant. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients par année subissant un premier SCA : Le fabricant a obtenu le nombre de cas incident d'IM au Québec à partir du Système canadien de surveillance des maladies chroniques, nombre majoré de ■ % pour tenir compte des cas d'angine instable. Selon l'INESSS, ces données représentent uniquement les patients subissant un premier événement coronarien. Or, au cours de la première année suivant l'inscription de l'alirocumab, les patients présentant une récurrence d'un événement coronarien pourraient également être admissibles à l'alirocumab. Pour les années subséquentes, il est acceptable de ne retenir que les cas incidents. L'INESSS a donc extrait le nombre de SCA par année au Québec en se basant sur les données d'hospitalisation provenant de MED-ECHO. Ces données incluent les cas d'angine instable et elles ont été ventilées pour distinguer les récurrences des premiers SCA. Il considère également une rétrospective de 18 mois à la première année. Ces modifications ont un effet marqué à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Nombre cumulatif de patients admissibles à l'alirocumab : Le fabricant positionne l'alirocumab comme un traitement pouvant être ajouté à une statine à la dose maximale tolérée lorsque le taux de C-LDL est égal ou supérieur à 1,8 mmol/l. Il s'appuie sur une analyse de la base de données américaine pour estimer la proportion des patients ayant subi un SCA et qui consomment une statine, utilisent une statine à haute dose et ont des taux de C-LDL non contrôlés. Pour sa part, l'INESSS recommande le positionnement de l'alirocumab chez les patients ayant fait au moins un essai de la combinaison statine/ézétimibe.
 - Les données de facturation de la RAMQ suggèrent que seulement 15 % des patients ayant subi un SCA et ayant fait l'essai d'une statine font également l'essai de l'ézétimibe. Or, selon les données de l'essai IMPROVE-IT, environ 70 % des patients ayant subi un SCA et traités par statine auront tout de même des niveaux de C-LDL égaux ou supérieurs à 1,8 mmol/l. L'INESSS considère que, suivant l'inscription de l'alirocumab selon les critères de remboursement recommandés, l'essai de l'ézétimibe augmentera de façon à rejoindre cette dernière proportion.
 - Il considère toutefois que les patients ne poursuivront pas tous ce traitement d'association, notamment pour des raisons d'intolérance, mais qu'ils demeureront admissibles à l'alirocumab. Il considère également que les patients n'atteignant pas les hautes doses de statine le font généralement pour des raisons d'intolérance, et donc demeurent admissibles à l'alirocumab.
 - Parmi les patients qui maintiennent l'usage de la combinaison statine/ézétimibe, l'INESSS considère que 49 % auront des niveaux de C-LDL égaux ou supérieurs 1,8 mmol/l, en s'appuyant toujours sur les résultats de l'essai IMPROVE-IT. En ce qui concerne les patients qui ne maintiennent pas la combinaison (alors qu'ils l'avaient commencée en raison de leur taux de C-LDL non contrôlé), 100 % auraient toujours des taux de C-LDL égaux ou supérieurs à 1,8 mmol/l suivant l'arrêt.
- En dépit de l'indication reconnue par l'INESSS, qui positionne l'alirocumab après l'essai de l'ézétimibe en plus de celui d'une statine, les hypothèses basées sur les données d'hospitalisation et sur l'essai IMPROVE-IT permettent de conclure à un plus grand bassin de patients admissibles que celui estimé par le fabricant. Ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Praluent^{MC} sur les listes pour le traitement des patients ayant subi un syndrome coronarien aigu et présentant une hypercholestérolémie (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	17 978 576 \$	25 865 086 \$	34 497 906 \$	78 341 568 \$
Nombre de personnes	2 871	4 131	5 509	5 509 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	21 614 678 \$	30 468 278 \$	40 461 920 \$	92 544 876 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			15 284 983 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			177 043 079 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles concernent seulement les ventes de l'alirocumab. L'augmentation de l'utilisation de l'ézétimibe serait quant à elle associée à un impact brut d'environ 3,9 M\$; l'impact brut total serait ainsi de 82,2 M\$ sur 3 ans.
- b Le nombre total de personnes traitées est basé 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, la marge bénéficiaire du grossiste, ainsi que le coût de traitement à l'alirocumab et à l'ézétimibe.
- d Les estimations tiennent compte d'une utilisation de l'ézétimibe qui n'augmenterait pas suivant l'inscription de l'alirocumab (15 % au lieu de 70 %), ce qui diminue de manière importante le nombre de patients traités dans les trois prochaines années (629, 905, 1 207).
- e Les estimations tiennent compte de parts de marché doublées pour l'alirocumab, ce qui augmente le nombre de patients traités dans les trois prochaines années (5 742, 8 261, 11 019).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 92,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'alirocumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 5 509 patients seraient traités au cours de ces années. Ces coûts ne sont pas exclusivement attribuables à l'alirocumab; on compte une dépense incrémentale de 8 046 673 \$ associée à 32 439 patients de plus qui feront l'essai de l'ézétimibe en ajout à une statine. Notons que le remboursement de l'alirocumab a été autorisé par la RAMQ dans le cadre de sa mesure du patient d'exception pour ■ patients depuis juillet 2018. Cette considération ramène l'estimation de l'impact budgétaire net à 85 M\$, en supposant que le nombre d'autorisations par année n'augmenterait pas.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de l'alirocumab représente pour le système de santé québécois un coût d'opportunité annuel moyen estimé à environ 30,8 M\$ par année, pour le traitement de ~~1 836~~ 4 170 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription de l'alirocumab.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'alirocumab pour le traitement des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 30 848 292 \$ (modifications apportées le 11 novembre 2019)

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie	16 801 7 398 \$ en coût additionnel moyen par patient	1 836 4 170 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	428 448 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	448 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	441 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	129 072 jours

SCA : Syndrome coronarien aigu.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Praluent^{MC} sur les listes des médicaments, pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Les nouvelles données permettent de conclure que l'alirocumab diminue le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients ayant subi un SCA au cours des 12 derniers mois et ayant des C-LDL \geq 1,8 mmol/l, en comparaison du placebo.
- L'alirocumab ne réduit toutefois pas le risque de survenue d'un décès à la suite d'une maladie coronarienne, d'un décès de cause cardiovasculaire ou d'un décès de toutes causes.
- L'alirocumab représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé important en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires.
- Le ratio coût-utilité incrémental de l'alirocumab en ajout à une statine, par rapport à une statine seule, est de 370 118 \$/QALY, ce qui en fait une stratégie inefficace.
- À la lumière des lignes directrices canadiennes et américaines ainsi qu'en raison de l'anticipation des coûts importants engendrés par l'alirocumab, lesquels découlent du coût de traitement différentiel élevé et du nombre important de personnes, il est raisonnable de positionner son utilisation à la suite de l'essai d'une statine à dose optimale, en association avec l'ézétimibe, durant au moins trois mois, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Bien que l'étude ODYSSEY OUTCOMES n'inclue que des patients ayant eu un SCA au cours des 12 derniers mois, une prolongation jusqu'à 18 mois du délai entre le SCA et le début du traitement est jugée acceptable afin de prendre en considération la réalité du système de santé québécois.
- L'impact budgétaire net de l'inscription de l'alirocumab est d'environ 92,5 M\$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Praluent^{MC}, pour le traitement des patients ayant subi un SCA et présentant une hypercholestérolémie, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de l'alirocumab diminue le ratio coût-utilité incrémental de 3 985 \$/QALY gagné et réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 831 282 \$.
- En raison d'une baisse de prix soumise par le fabricant, les présentes sections économiques ont été réalisées avec un prix de vente garanti inférieur à celui utilisé dans l'évaluation pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ([INESSS 2017](#)). Il convient de noter que la baisse de prix (256,21 \$ par stylo prérempli au lieu de 279,36 \$) aurait un effet favorable sur cette analyse d'impact budgétaire, réduisant de près de 2 M\$ les coûts jadis estimés.

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(11):1263-82.
- **Banach M, Serban MC.** Discussion around statin discontinuation in older adults and patients with wasting diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7(4):396-9.
- **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et coll.** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- **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.
- **Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, et coll.** Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:959-66.
- **El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, et coll.** Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe over 2 years (from ODYSSEY COMBO II). *Am J Cardiol* 2017;120(6):931-9.
- **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al.** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
- **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.
- **Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et coll.** Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1500-9.
- **Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et coll.** Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Szarek M, White HD, Schwartz GG, et coll.** Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol 2019;73(4):387-96.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).