



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juillet 2016

Médicament	alirocumab (Praluent)
Indication	En traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhé) ou d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL). On n'a pas déterminé l'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.
Demande d'inscription	Rembourser Praluent en appoint au régime alimentaire, à une statine à la dose maximale tolérée et à d'autres hypolipidémiants le cas échéant, chez l'adulte atteint d'HFhé ou à haut risque qui a déjà subi un accident cardiovasculaire, lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le C-LDL. L'accident cardiovasculaire désigne l'infarctus du myocarde (IM), l'angine instable nécessitant l'hospitalisation, la revascularisation coronarienne et l'accident vasculaire cérébral ischémique.
Forme pharmaceutique	Solution pour injection sous-cutanée à 75 mg/ml ou à 150 mg/ml en seringues préremplies
Date de l'avis de conformité	Le 11 avril 2016
Fabricant(s)	Sanofi Canada

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SOMMAIRE

Introduction

Le cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) est le principal composant du cholestérol total qui exercerait un rôle crucial dans la formation de plaques athéroscléreuses. L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un trouble génétique courant caractérisé par une élévation marquée et tenace du taux plasmatique de C-LDL¹. L'hyperlipidémie désigne en général l'élévation du taux de C-LDL, et bien que le seuil au-delà duquel le traitement est indiqué varie selon les facteurs de risque propres à chaque patient, le taux de C-LDL recommandé en présence de maladie cardiovasculaire installée est de 2,0 mmol/l tout au plus. Dans la prévention primaire en présence d'HF et le traitement de patients pour qui la pharmacothérapie est limitée pour cause d'intolérance et dont le taux de C-LDL dépasse le taux maximal de 2,0 mmol/l, la Société canadienne de cardiologie recommande dans ses lignes directrices une diminution minimale de 50 % du C-LDL par rapport à la valeur initiale².

Les modifications du régime alimentaire et des habitudes de vie sont les premières interventions en cas d'hyperlipidémie. Le traitement hypolipidémiant standard des dernières décennies passe par les statines c'est-à-dire, les inhibiteurs de l'HMG-coA réductase. Puis, vient l'ézétimibe, inhibiteur de l'absorption du cholestérol, le second médicament le plus couramment prescrit dans la prise en charge de l'hyperlipidémie. En général, il accompagne une statine, l'atorvastatine dans la plupart des cas. Les anticorps monoclonaux qui se lient à la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) et l'empêche d'agir forment une nouvelle classe d'hypolipidémiants.

L'évolocumab est le premier inhibiteur de la PCSK9 que l'ACMTS a examiné. En 2016, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS a recommandé de le rembourser en tant que traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'HFh³ lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de C-LDL, sous réserve :

- d'un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFh³) établi;
- de l'incapacité d'atteindre l'objectif thérapeutique pour ce qui est du taux de C-LDL (< 2,0 mmol/l);
- le patient est soumis au traitement de référence optimal (en général une statine avec ou sans ézétimibe).

Le Comité a recommandé de ne pas le rembourser chez l'adulte à haut risque cardiovasculaire pour cause d'insuffisance de preuves et donc, d'impossibilité d'évaluer l'avantage clinique de l'évolocumab chez ces patients, qui représentent une proportion relativement faible (< 35 %) des patients étudiés dans les essais cliniques.

Le présent examen porte sur l'alirocumab. Sa posologie est d'une injection sous-cutanée de 75 mg ou de 150 mg toutes les deux semaines.

Indication à l'étude
En traitement d'appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée chez l'adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhé) ou d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL).
Critère de remboursement demandé par le promoteur
Comme traitement d'appoint au régime alimentaire, à une statine à la dose maximale tolérée et à d'autres hypolipidémifiants le cas échéant chez l'adulte atteint d'HFhé ou à haut risque qui a déjà subi un accident cardiovasculaire, lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le C-LDL.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique englobe 10 essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR), multicentriques de phase 3, à double insu et parrainés par le fabricant, qui ont tous pour principal résultat d'intérêt la réduction en pourcentage du C-LDL en 24 semaines. Du lot, six, dont les participants sont des patients à haut risque d'incidents cardiovasculaires (COMBO1 et COMBO2), des patients atteints d'HFhé (FH 1, FH 2 et HIGH FH) ou des patients des deux catégories (LONG TERM), s'inscrivent dans le droit fil du critère de remboursement proposé par le fabricant. Les participants des quatre autres études (OPTIONS 1, OPTIONS 2, MONO et ALTERNATIVE) forment une population variée, certains n'étant pas atteints d'HF, et la proportion de patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste est moindre.

Études portant précisément sur l'hypercholestérolémie familiale ou la maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste

L'essai clinique COMBO 1 compte 316 participants, principalement des patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste, qui sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:1 dans les groupes de l'alirocumab à raison de 75 mg toutes les 2 semaines et du placebo semblable; la période d'étude s'étend sur 52 semaines. Dans l'essai clinique COMBO 2, les 720 participants, principalement des patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste, sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:1 dans les groupes de l'alirocumab à raison de 75 mg aux deux semaines et de l'ézétimibe; la période d'intérêt s'étire sur 104 semaines. Dans les études centrées sur l'HF (FH1 : N = 486, FH2 : N = 249), les patients atteints d'HFhé sont randomisés dans un rapport de 2:1 dans les groupes de l'alirocumab et du placebo semblable; la période d'intérêt couvre 78 semaines; les 107 participants de l'étude HIGH FH sont randomisés dans les groupes de l'alirocumab à raison de 150 mg toutes les 2 semaines et du placebo, et la période à l'étude couvre aussi 78 semaines. Les participants de l'étude LONG TERM, au nombre de 2 341, forment un groupe mixte de patients atteints d'HFhé, de patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste et de patients atteints des deux affections; ils sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:1 dans les groupes de l'alirocumab à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines et du placebo semblable; la période d'étude s'étire sur 78 semaines. Dans les études HIGH FH et LONG TERM, le traitement par l'alirocumab commence à la dose la plus élevée, soit 150 mg toutes les deux semaines; dans les autres études, il commence à la dose de 75 mg toutes les deux semaines, et la dose peut augmenter selon la réponse observée en 12 semaines de traitement.

Autres études

Les 355 participants de l'étude OPTIONS 1, soumis à un traitement de fond par l'atorvastatine à la dose de 20 mg ou de 40 mg par jour, sont répartis de manière aléatoire dans sept groupes, soit trois où l'atorvastatine à l'une ou l'autre des deux doses est associée à l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les deux semaines, à l'ézétimibe une fois par jour ou au placebo une fois par jour, et le dernier où le traitement est la rosuvastatine à raison de 40 mg par jour. L'étude OPTIONS 2 a le même devis, ses 305 participants sont randomisés dans six groupes où la rosuvastatine en traitement de fond à 10 mg ou 20 mg par jour est associée à l'alirocumab à raison de 75 mg toutes les deux semaines, à l'ézétimibe une fois par jour ou au placebo une fois par jour. L'étude MONO compte 103 participants dont le risque cardiovasculaire justifie un traitement hypolipidémiant; ils sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes de l'alirocumab et de l'ézétimibe en monothérapie (pas d'autre hypolipidémiant). Dans l'étude ALTERNATIVE, les 314 patients au risque cardiovasculaire modéré ou élevé, intolérants aux statines, sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:2:1 dans les groupes de l'alirocumab à la dose de 75 mg toutes les deux semaines, de l'ézétimibe à raison de 10 mg par jour et de l'atorvastatine à la dose de 20 mg par jour pendant 24 semaines. Dans les quatre études, la dose de l'alirocumab peut passer, la semaine 12, à 150 mg toutes les deux semaines.

La grande proportion (> 20 %) de patients qui cessent prématurément le traitement est un aspect, commun à toutes les études, qui en limite la validité interne, quoique l'influence en soit atténuée par le choix de la méthode de mesures répétées du modèle à effets mixtes pour tenir compte des données manquantes, et plusieurs analyses de sensibilité du principal résultat d'intérêt ont été effectuées pour atténuer le risque de biais. Les limites relatives à la validité externe tiennent à ce que les études ne sont pas conçues pour évaluer d'importants paramètres cliniques comme la mortalité et la morbidité cardiovasculaire, mais bien pour évaluer le paramètre substitutif de la variation du taux de C-LDL. La variation du taux de C-LDL est tout de même un indicateur substitutif généralement admis de ces paramètres d'importance clinique. Enfin, aucune des études retenues ici ne compare l'alirocumab à l'évolocumab, l'autre inhibiteur de la PCSK9 d'usage autorisé au Canada, et les écrits scientifiques sont muets également à propos de la comparaison indirecte entre ces deux médicaments. Par conséquent, on ne sait rien encore de l'efficacité et de l'innocuité de l'alirocumab comparativement à l'évolocumab.

Efficacité

La réduction en pourcentage du taux de C-LDL en 24 semaines est le principal résultat d'intérêt de toutes les études.

Études portant sur la maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste

La réduction en pourcentage du taux de C-LDL en 24 semaines chez les patients traités par l'alirocumab est constante et semblable dans les essais cliniques COMBO 1 (48 %) et COMBO 2 (51 %). Dans l'étude COMBO 1, la différence entre l'alirocumab et le placebo sur ce plan au terme de 24 semaines est statistiquement significative (différence moyenne par les moindres carrés [MC] entre les groupes de -45,9 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -52,5 à -39,3; $P < 0,0001$). Dans l'étude COMBO 2, la différence entre l'alirocumab et l'ézétimibe est également statistiquement significative (différence moyenne MC entre les groupes de -29,8 %; IC à 95 % de -34,4 à -25,3; $P < 0,0001$). Dans l'étude COMBO 1, 75 % des patients traités par l'alirocumab et 9 % des patients prenant le placebo voient leur taux de C-LDL correspondre à l'objectif, soit un taux < 1,8 mmol/l (estimation du rapport de cotes [RC] global de 38,5; IC à 95 % de 16,5 à 89,8; $P < 0,0001$), alors que, dans l'étude COMBO 2, ces proportions sont respectivement de 77 % et de 46 % (RC de 5,4; IC à 95 % de 3,7 à 7,9; $P < 0,0001$). Ces résultats indiquent que le traitement de patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste par l'alirocumab pendant 24 semaines se traduit par une réduction significative du taux de C-

LDL allant de 30 % à 46 % et un nombre remarquablement plus élevé de patients dont le taux de C-LDL diminue à moins de 1,8 mmol/l, comparativement à l'ézétimibe ou au placebo.

Il n'y a pas de différence nette entre les groupes d'intervention quant au nombre de décès, et ce, dans toutes les études. La proportion de patients subissant un incident cardiovasculaire est sensiblement la même dans les groupes de l'alirocumab et du placebo de l'étude COMBO 1 (6 [2,9 %] contre 3 [2,8 %]) et dans les groupes de l'alirocumab et de l'ézétimibe de l'étude COMBO 2 (23 [4,8 %] contre 9 [3,7 %]). L'incident cardiovasculaire le plus fréquent dans les deux études est la revascularisation coronarienne pour cause d'ischémie. La qualité de vie est évaluée à l'aide du questionnaire EQ-5D; toutefois, c'est un aspect de l'innocuité, et l'on ne note pas de différence statistiquement significative entre les groupes.

Études portant sur l'hypercholestérolémie familiale

La réduction en pourcentage du taux de C-LDL par rapport au taux initial va de 46 % dans l'étude HIGH FH à 49 % dans les études FH 1 et FH 2. Dans l'étude HIGH FH, la différence entre le groupe de l'alirocumab et celui du placebo au terme de 24 semaines est statistiquement significative (différence moyenne MC entre les groupes de -39,1 %; IC à 95 % de -51,1 à -27,1; $P < 0,0001$). Il en va de même dans les études FH 1 (différence moyenne MC entre les groupes de -57,9 %; IC à 95 % de -63,3 à -52,6; $P < 0,0001$) et FH 2 (différence moyenne MC entre les groupes de -51,4 %; IC à 95 % de -58,1 à -44,8; $P < 0,0001$). Ces deux études examinent également à titre de paramètre d'intérêt secondaire la proportion de patients dont le taux de C-LDL baisse jusqu'à un objectif précis, établi en tenant compte du risque cardiovasculaire initial (objectif plus bas de 1,8 mmol/l pour ceux ayant subi déjà un incident cardiovasculaire et de moins de 2,6 mmol/l pour les autres) ou établi de manière générale ($< 1,8$ mmol/l pour tout le monde), et la différence sur ce plan entre l'alirocumab et les comparateurs est statistiquement significative dans tous les cas où elle est mentionnée. Si l'on tient compte du risque cardiovasculaire initial, 72 % des patients du groupe de l'alirocumab et 2 % des patients du groupe du placebo voient leur taux de C-LDL correspondre à l'objectif dans l'étude FH 1 (RC de 156,0; IC à 95 % de 48,9 à 498,1; $P < 0,0001$), alors que ces proportions sont respectivement de 81 % et de 11 % dans l'étude FH 2 (RC de 52,2; IC à 95 % de 20,9 à 130,0; $P < 0,0001$). L'étude HIGH FH a également adapté le taux cible selon le risque initial (très haut risque cardiovasculaire : $< 1,8$ mmol/l; haut risque : $< 2,6$ mmol/l), et la différence entre l'alirocumab et le placebo sur ce plan est statistiquement significative comme en témoigne le fait que 41 % des patients traités par l'alirocumab et 6 % des patients prenant le placebo ont atteint l'objectif (RC de 11,7; IC à 95 % de 2,5 à 53,5; $P = 0,0016$). Ces résultats donnent à penser que le traitement par l'alirocumab pendant 24 semaines se traduit par une baisse significative du taux de C-LDL allant de 39 % à 58 % comparativement au placebo et par un plus grand nombre de patients dont le taux de C-LDL diminue à moins de 1,8 mmol/l, même chez les patients n'ayant jamais subi encore d'incident cardiovasculaire.

Dans l'étude FH 1, 6 patients (2 %) du groupe de l'alirocumab décèdent, tandis qu'il n'y a pas de décès dans le groupe du placebo; deux décès sont d'origine cardiovasculaire. Dans les autres études, il n'y a pas de différence numérique entre les groupes quant aux décès. Dans l'étude HIGH FH, les patients subissant un incident cardiovasculaire sont plus nombreux dans le groupe de l'alirocumab que dans le groupe du placebo (6 patients [8 %] contre 0); notons cependant que l'étude est de petite taille et qu'elle n'a pas la puissance nécessaire pour évaluer ce paramètre en bonne et due forme. L'infarctus du myocarde non mortel est l'incident cardiovasculaire le plus fréquent, le lot de 4 patients du groupe de l'alirocumab (6 %), mais d'aucun participant du groupe du placebo. De même, dans l'étude FH 1, le nombre d'incidents cardiovasculaires est plus élevé avec l'alirocumab qu'avec le placebo (8 patients [2,5 %] contre 3 [1,8 %]), alors que dans l'étude FH 2, les chiffres sont semblables dans les deux groupes (2 [1 %] contre 1 [1 %]). La qualité de vie est évaluée à l'aide du questionnaire EQ-5D; ce paramètre de

l'innocuité ne fait pas l'objet des analyses statistiques prévues au plan hiérarchique; l'on ne note pas de différence statistiquement significative entre les groupes.

Étude à la population mixte

Dans l'étude LONG TERM, la réduction en pourcentage du taux de C-LDL en 24 semaines est statistiquement plus grande dans le groupe de l'alirocumab que dans le groupe du placebo (différence moyenne MC entre les groupes de -61,9 %; IC à 95 % de -64,3 à -59,4; $P < 0,001$). L'étude se penche également, à titre de paramètre d'intérêt secondaire, sur la proportion de patients dont le taux de C-LDL baisse jusqu'à un objectif précis, établi en tenant compte du risque cardiovasculaire initial (objectif plus bas de $< 1,8$ mmol/l pour ceux ayant subi déjà un incident cardiovasculaire et de moins de 2,6 mmol/l pour les autres) ou établi de manière générale ($< 1,8$ mmol/l pour tout le monde), et la différence sur ce plan entre l'alirocumab et le placebo est statistiquement significative dans tous les cas où elle est mentionnée. Si l'on tient compte du risque cardiovasculaire initial, 81 % des patients du groupe de l'alirocumab et 9 % des patients du groupe du placebo voient leur taux de C-LDL correspondre à l'objectif (RC de 71,5; IC à 95 % de 51,6 à 99,1; $P < 0,0001$), tandis que si l'on n'en tient pas compte, ces proportions sont respectivement de 79 % et de 8 % (RC de 74,6; IC à 95 % de 53,3 à 104,4; $P < 0,0001$). Ces résultats donnent à penser que le traitement par l'alirocumab pendant 24 semaines de patients atteints d'HF, de patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste ou de patients atteints des deux se traduit par une baisse significative du taux de C-LDL allant jusqu'à 62 % et par un nombre remarquablement plus grand de patients dont le taux de C-LDL diminue à moins de 1,8 mmol/l, comparativement au placebo.

Dans l'étude LONG TERM, on dénombre 8 décès dans le groupe de l'alirocumab (0,5 %) et 10 dans le groupe du placebo (1,3 %); les décès d'origine cardiovasculaire sont au nombre de 4 dans le groupe de l'alirocumab (0,3 %) et de 7 dans le groupe du placebo (0,9 %). Pour ce qui est des incidents cardiovasculaires, 72 patients du groupe de l'alirocumab (4,6 %) et 40 du groupe du placebo (5,1 %) en sont les victimes.

Autres études

Dans les quatre autres études, la différence entre l'alirocumab et les divers comparateurs, constamment statistiquement significative, est favorable à l'alirocumab, quel que soit le traitement de fond, à une exception près : dans l'étude OPTIONS 2, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'alirocumab et l'ézétimibe quant à la réduction en pourcentage du taux de C-LDL en 24 semaines chez les patients traités par la rosuvastatine à la dose de 20 mg (différence moyenne MC entre les groupes de 25,3 %; IC à 95 % de -50,9 à 0,3; $P = 0,0136$) ou à la dose de 40 mg (différence moyenne MC entre les groupes de -20,3 %; IC à 95 % de -45,8 à 5,1; $P = 0,0453$). Les comparaisons ne franchissent pas le seuil de la signification statistique de 0,0125, ajusté pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons entre les groupes. Ces résultats donnent à penser que le traitement de patients qui ne sont pas forcément à haut risque cardiovasculaire par l'alirocumab pendant 24 semaines peut réduire dans une proportion remarquable le taux de C-LDL comparativement à l'ézétimibe ou au fait de doubler le traitement de fond par une statine, mais reste à savoir si cela s'applique aux patients traités par la rosuvastatine.

Effets néfastes

Études axées sur la maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste

La proportion de patients subissant un incident indésirable est semblable dans les groupes de l'alirocumab et du placebo de l'étude COMBO 1 (76 % de chacun des groupes au terme de 52 semaines) et de l'étude COMBO 2 (71 % contre 67 % en 104 semaines). L'infection des voies respiratoires

supérieures et les étourdissements sont des incidents indésirables qui surviennent dans toutes les études, mais ils ne sont pas si fréquents (5 % à 7 % des patients). L'incident allergique, survenant chez 5 % à 9 % des patients des deux études, est l'effet néfaste notable le plus courant. La proportion de patients subissant un incident indésirable grave est semblable dans les groupes de l'alirocumab et du placebo de l'étude COMBO 1 (13 % de chacun des groupes en 52 semaines) et dans les groupes de l'alirocumab et de l'ézétimibe de l'étude COMBO 2 (19 % contre 18 % en 104 semaines). Dans l'étude COMBO 1, 6 % des patients traités par l'alirocumab et 8 % des patients prenant le placebo interrompent le traitement pour cause d'effets indésirables, alors que ces abandons sont en proportion de 8 % du groupe de l'alirocumab et de 5 % du groupe de l'ézétimibe dans l'étude COMBO 2. Par conséquent, l'alirocumab ne semble pas comporter de risque important d'effets néfastes chez les personnes présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste.

Études axées sur l'hypercholestérolémie familiale

La proportion de patients subissant un incident indésirable en 78 semaines est moindre dans le groupe de l'alirocumab que dans le groupe du placebo de l'étude FH 1 (75 % contre 82 %) et de l'étude HIGH FH (61 % contre 71 %), et elle numériquement plus élevée dans les deux groupes de l'étude FH 2 (82 % du groupe de l'alirocumab contre 79 % du groupe du placebo). La rhinopharyngite est l'incident indésirable le plus fréquent toutes études confondues, tandis que la réaction au point d'injection est l'effet néfaste notable le plus courant, qui touche une plus grande proportion de patients dans le groupe de l'alirocumab que dans le groupe du placebo de l'étude HIGH FH (8 % contre 3 %). La proportion de patients subissant un incident indésirable grave est semblable dans les groupes de l'alirocumab et du placebo de l'étude FH 1 (14 % de chacun des groupes en 78 semaines), de l'étude FH 2 (9 % contre 10 % en 78 semaines) et de l'étude HIGH FH (11 % de chacun des groupes en 78 semaines). Dans l'étude FH 1, 3 % des patients traités par l'alirocumab et 6 % des patients prenant le placebo interrompent le traitement pour cause d'effets indésirables; ces abandons de traitement sont en proportion de 4 % et de 1 % dans l'étude FH 2, et de 4 % contre 3 % dans l'étude HIGH FH. Par conséquent, l'alirocumab ne semble pas comporter de risque important d'effets néfastes chez les personnes atteintes d'HFh.

Étude à la population mixte

Dans l'étude LONG TERM, la proportion de patients subissant un incident indésirable en 78 semaines est de 81 % dans le groupe de l'alirocumab et de 83 % dans le groupe du placebo. La rhinopharyngite est l'incident indésirable le plus fréquent, alors que la réaction allergique, survenant chez 10 % des patients des deux groupes, est l'effet néfaste notable le plus courant. La proportion de patients subissant un incident indésirable grave en 78 semaines est semblable dans les groupes de l'alirocumab et du placebo (19 % contre 20 %). Enfin, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables comptent pour 7 % dans le groupe de l'alirocumab et 6 % dans le groupe du placebo. Par conséquent, l'alirocumab ne semble pas comporter de risque important d'effets néfastes chez les personnes atteintes d'HFh, chez les personnes présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste ou chez les personnes présentant les deux troubles.

Autres études

Dans les quatre autres études, la proportion de patients subissant un incident indésirable va de 64 % à 86 %. On note des différences numériques entre les groupes sur ce plan dans l'étude OPTIONS 2 où les proportions sont de 56 % des patients traités par l'alirocumab, de 54 % des patients traités par l'ézétimibe et de 67 % des patients traités par l'atorvastatine à la dose de 40 mg, et dans l'étude MONO où les proportions sont de 69 % des patients traités par l'alirocumab et de 78 % des patients traités par l'ézétimibe. Il n'y a pas de différence marquée et constante entre les groupes quant au risque d'effets néfastes notables. Dans ces quatre études, la proportion de patients subissant un incident indésirable

grave va de 2 % à 11 %, et la différence entre les groupes à ce sujet ne dépasse pas les 3 %. Le taux d'abandons de traitement pour cause d'effets indésirables est remarquablement plus élevé dans l'étude ALTERNATIVE (~25 %) que dans les autres où ce taux va de 4 % à 10 %. Ces résultats concordent avec ceux des études menées auprès d'autres groupes de patients où, semble-t-il, l'alirocumab ne comporte pas de risque important d'effets néfastes graves.

Conclusion

Dix essais cliniques de phase 3 comparatifs, randomisés, à double insu, multicentriques et parrainés par le fabricant font l'objet de la revue systématique; ils évaluent l'effet de l'alirocumab sur le taux de C-LDL en 24 semaines de traitement par comparaison avec le placebo ou l'ézétimibe. Six études comptent des patients à haut risque d'incidents cardiovasculaires (COMBO 1 et COMBO 2), des patients atteints d'HFh (FH 1, FH 2 et HIGH FH) ou des patients des deux groupes (population mixte) (LONG TERM), alors que les participants des quatre autres études (OPTIONS 1, OPTIONS 2, MONO et ALTERNATIVE) forment une population variée, certaines n'étant pas atteints d'HF, d'autres présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste. Les résultats des études COMBO 1 et COMBO 2 indiquent que le traitement de patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste par l'alirocumab pendant 24 semaines se traduit par une réduction statistiquement significative du taux de C-LDL allant de 30 % à 46 % et un nombre statistiquement plus élevé de patients dont le taux de C-LDL diminue à moins de 1,8 mmol/l, comparativement à l'ézétimibe ou au placebo. Les résultats des études FH 1, FH 2 et HIGH FH donnent à penser que le traitement de patients atteints d'HFh par l'alirocumab pendant 24 semaines se traduit par une baisse statistiquement significative du taux de C-LDL allant de 51 % à 58 % comparativement au placebo et par un nombre statistiquement plus grand de patients dont le taux de C-LDL diminue à moins de 1,8 mmol/l, même chez les patients n'ayant jamais subi encore d'incident cardiovasculaire. Les résultats de l'étude LONG TERM font entrevoir que le traitement par l'alirocumab pendant 24 semaines de patients atteints d'HF, de patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste ou de patients atteints des deux se traduit par une baisse statistiquement significative du taux de C-LDL allant jusqu'à 62 % et par un nombre statistiquement plus grand de patients dont le taux de C-LDL diminue à moins de 1,8 mmol/l, comparativement au placebo. Les résultats des autres études indiquent que le traitement de patients qui ne sont pas forcément à haut risque cardiovasculaire par l'alirocumab pendant 24 semaines réduit dans une proportion statistiquement significative le taux de C-LDL comparativement à l'ézétimibe ou au fait de doubler le traitement de fond par une statine, mais il reste à savoir si cela s'applique aux patients traités par la rosuvastatine. Dans toutes les études examinées ici, il n'y a pas de différence importante ou constante entre les groupes d'intervention quant aux effets néfastes, dont la mortalité, les incidents indésirables, les incidents indésirables graves ou les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables, sauf en ce qui a trait aux effets néfastes liés à l'administration du médicament (comme les réactions au point d'injection). Donc, l'alirocumab ne semble pas comporter de risque important d'effets néfastes graves, mais les preuves au sujet de son innocuité à long terme sont encore limitées. Bien que l'on dispose d'analyses des données de l'étude LONG TERM effectuées en rétrospective, l'effet de l'alirocumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire n'a pas été établi. De plus, aucune des études retenues pour les besoins de la revue systématique ne compare directement l'alirocumab et l'évolocumab, l'autre inhibiteur de la PCSK9 d'usage autorisé au Canada, et l'on ne trouve pas de comparaisons indirectes entre ces médicaments dans la documentation scientifique. Par conséquent, on ne sait rien de l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'alirocumab et de l'évolocumab.

TABEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR LA MALADIE CARDIOVASCULAIRE CLINIQUEMENT MANIFESTE

Résultat	COMBO 1		COMBO 2	
	Alirocumab N = 209	Placébo N = 107	Alirocumab N = 467	Ézétimibe N = 240
Taux LDL calculé moyen initial en mmol/l (ÉT)	2,597 (0,770)	2,709 (0,836)	2,805 (0,946)	2,706 (0,884)
Estimation de la variation moyenne MC la semaine 24 (ET) (%) ^a	-48,2 (1,9)	-2,3 (2,7)	-50,6 (1,4)	-20,7 (1,9)
Estimation de la différence moyenne en % (IC à 95 %)	-45,9 (-52,5 à -39,3) P < 0,0001		-29,8 (-34,4 à -25,3) P < 0,0001	
Proportion de patients dont le taux de C-LDL calculé est < 1,8 mmol/l	75,0	9,0	77,0	45,6
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b	38,5 (16,5 à 89,8) P < 0,0001		5,4 (3,7 à 7,9) P < 0,0001	
Décès (%)	2 (1,0)	3 (2,8)	2 (0,4)	4 (1,7)
Décès dus à coronaropathie (y compris ceux de cause indéterminée) (%)	1 (0,5)	1 (0,9)	2 (0,4)	2 (0,8)
Patients ayant subi un incident CV au traitement, établi comme tel à l'évaluation (%)	6 (2,9)	3 (2,8)	23 (4,8)	9 (3,7)
• Décès dus à coronaropathie (y compris ceux de cause indéterminée) (%)	1 (0,5)	1 (0,9)	2 (< 1)	2 (1)
• IM non mortels (%)	1 (0,5)	1 (0,9)	12 (3)	3 (1)
• AVC ischémiques mortels et non mortels (y compris AVC sans autre précision)	2 (1,0)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
• Angine instable nécessitant l'hospitalisation	0	0	1 (< 1)	0
• ICC nécessitant l'hospitalisation	0	1 (0,9)	1 (< 1)	1 (< 1)
• Revascularisation coronarienne pour cause d'ischémie	3 (1,4)	1 (0,9)	16 (3)	4 (2)
Score EQ-5D moyen initial (ÉT) (%)	0,826 (0,208)	0,847 (0,204)	0,84 (0,19)	0,83 (0,19)
Variation moyenne MC du score EQ-5D la semaine 52 (%)	-0,021 (0,014)	0,039 (0,021)	-0,004 (0,008)	0,002 (0,011)
Différence moyenne MC avec placebo (IC à 95 %)	-0,060 (-0,110 à -0,010) P = 0,0183		-0,006 (-0,032 à 0,021) P = 0,6747	
Effets néfastes				
II, patients, n (%)	157 (76)	81 (76)	341 (71)	162 (67)
IIG, patients, n (%)	26 (13)	14 (13)	90 (19)	43 (18)
ACEI, patients, n (%)	13 (6)	8 (8)	36 (8)	13 (5)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; AVC = accident vasculaire cérébral; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; EQ-5D = questionnaire EuroQoL-5 Dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; ICC = insuffisance cardiaque congestive; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; IM = infarctus du myocarde; MC = par les moindres carrés; MMMR = modèle à effets mixtes avec mesures répétées.

^a Les moyennes MC, les ET et les valeurs P proviennent du MMMR. Dans le modèle, les facteurs à effet fixe sont le groupe de traitement, la strate de randomisation selon le système de réponse vocale interactif, le moment (temps), le traitement selon le moment (temps) et l'interaction strate-moment (temps), et les covariables continues à effet fixe sont la valeur calculée du C-LDL initial et l'interaction valeur calculée du C-LDL initial-moment (temps). La modélisation MMMR et la description initiale sont appliquées aux patients pour qui l'on dispose de la valeur initiale et d'une valeur ultérieure dans au moins l'une des fenêtres d'analyse du modèle.

^b L'estimation du rapport de cotes global est obtenue en regroupant le logarithme du rapport de cotes de l'analyse de régression logistique des divers ensembles de données imputées selon la formule de Rubin.

Sources : rapports d'étude clinique COMBO 1³ et COMBO 2⁴, Kereiakes et coll., 2015⁵ et Cannon et coll., 2015⁶

SOMMAIRE DU PCEM SUR PRALUENT

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES AXÉES SUR L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

Résultat	FH 1		FH 2		HIGH FH	
	Alirocumab n = 322	Placébo n = 163	Alirocumab n = 167	Placébo n = 82	Alirocumab n = 71	Placébo n = 35
C-LDL calculé moyen MC initial en mmol/l (ÉT)	3,748 (1,326)	3,739 (1,213)	3,486 (1,069)	3,470 (1,078)	5,083 (1,499)	5,205 (1,125)
Estimation de la variation moyenne MC la semaine 24 en % (ET) ^a	-48,8 (1,6)	9,1 (2,2)	-48,7 (1,9)	2,8 (2,8)	-45,7 (3,5)	-6,6 (4,9)
Estimation de la différence moyenne en % (IC à 95 %)	-57,9 (-63,3 à -52,6) P < 0,0001		-51,4 (-58,1 à -44,8) P < 0,0001		-39,1 (-51,1 à -27,1) P < 0,0001	
Patients ayant subi ou non un incident CV auparavant dont le taux de C-LDL est respectivement < 1,8 mmol/l et < 2,6 mmol/l la semaine 24 en %	72,2 %	2,4 %	81,4 %	11,3 %	PI	PI
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b	156,0 (48,9 à 498,1) P < 0,0001		52,2 (20,9 à 130,0) P < 0,0001			
Patients dont le taux de C-LDL est < 1,8 mmol/l la semaine 24 (qu'ils aient subi ou non un incident CV auparavant) en %	59,8 %	0,8 %	68,2 %	1,2 %	PI	PI
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b	244,9 (34,4 à 1 744,4) P < 0,0001		239,7 (31,6 à 1 820,3) P < 0,0001			
Patients à très haut risque CV dont le taux de C-LDL est < 1,8 mmol/l et patients à haut risque CV dont le taux de C-LDL est < 2,6 mmol/l la semaine 24 (en %)	PI	PI	PI	PI	41,0 %	5,7 %
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b					11,7 (2,5 à 53,5), P = 0,0016	
Décès, n (%)	6 (1,9)	0	0	0	0	0
Patients ayant subi un incident CV au traitement, établi comme tel à l'évaluation, n (%)	8 (2,5)	3 (1,8)	2 (1)	1 (1)	6 (8,3)	0
• Décès dus à coronaropathie (y compris ceux de cause indéterminée)	2 (1)	0	0	0	0	0
• IM non mortels	1 (< 1)	0	0	1	4 (6)	0
• AVC ischémiques mortels et non mortels (y compris AVC sans autre précision)	1 (< 1)	0	0	0	0	0
• Angine instable nécessitant l'hospitalisation	1 (< 1)	0	0	0	0	0
• ICC nécessitant l'hospitalisation	1 (< 1)	0	0	1	1 (1)	0

SOMMAIRE DU PCEM SUR PRALUENT

Résultat	FH 1		FH 2		HIGH FH	
	Alirocumab n = 322	Placébo n = 163	Alirocumab n = 167	Placébo n = 82	Alirocumab n = 71	Placébo n = 35
• Revascularisation coronarienne pour cause d'ischémie	2 (1)	2 (1)	2 (1)	1	5 (7)	0
Score EQ-5D moyen initial (ÉT)	0,908 (0,139)	0,912 (0,127)	0,917 (0,151)	0,907 (0,154)	0,926 (0,122)	0,883 (0,208)
Variation moyenne MC du score EQ-5D la semaine 52 (ET)	-0,002 (0,007)	0,007 (0,010)	-0,027 (0,011)	0,000 (0,015)	-0,030 (0,022)	-0,013 (0,030)
Différence moyenne MC avec placebo (IC à 95 %)	-0,010 (-0,034 à 0,014) P = 0,4287		0,027 (-0,010 à 0,064) P = 0,1481		-0,017 (-0,092 à 0,057) P = 0,6424	
Effets néfastes						
II, patients, n (%)	263 (82)	129 (79)	125 (75)	66 (82)	44 (61)	25 (71)
IIG, patients, n (%)	44 (14)	22 (14)	15 (9)	8 (10)	8 (11)	4 (11)
ACEI, patients, n (%)	11 (3)	10 (6)	6 (4)	1 (1)	3 (4)	1 (3)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; AVC = accident vasculaire cérébral; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; EQ-5D = questionnaire EuroQoL-5 Dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; ICC = insuffisance cardiaque congestive; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; IM = infarctus du myocarde; MC = par les moindres carrés; MMMR = modèle à effets mixtes avec mesures répétées; PI = pas indiqué.

^aLes moyennes MC, les ET et les valeurs P proviennent du MMMR. Dans le modèle, les facteurs à effet fixe sont le groupe de traitement, la strate de randomisation selon le système de réponse vocale interactif, le moment (temps), le traitement selon le moment (temps) et l'interaction strate-moment (temps), et les covariables continues à effet fixe sont la valeur calculée du C-LDL initial et l'interaction valeur calculée du C-LDL initial-moment (temps).

^bL'estimation du rapport de cotes global est obtenue en regroupant le logarithme du rapport de cotes de l'analyse de régression logistique des divers ensembles de données imputées selon la formule de Rubin.

Sources : rapports d'étude clinique FH 1 et FH 2^{7,8}, Kastelein et coll., 2015⁹ et rapport d'étude clinique HIGH FH¹⁰

TABLEAU 3 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE À LA POPULATION MIXTE

Résultat	LONG TERM	
	Alirocumab N = 1530	Placébo n = 780
Taux de C-LDL moyen initial en mmol/l (ÉT)	3,18 (1,10)	3,15 (1,08)
Estimation de la variation moyenne MC la semaine 24 en % (ET) ^a	-61,0 (0,7)	0,8 (1,0)
Estimation de la différence moyenne en % (IC à 95 %)	-61,9 (-64,3 à -59,4), P < 0,001	
Patients à très haut risque CV dont le taux de C-LDL est < 1,8 mmol/l et patients à haut risque CV dont le taux de C-LDL est < 2,6 mmol/l (en %)	80,7	8,5
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b	71,5 (51,6 à 99,1) P < 0,0001	
Proportion de patients dont le taux de C-LDL est < 1,8 mmol/l sans égard au risque	79,3	8,0
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b	74,6 (53,3 à 104,4) P < 0,0001	
Décès, n (%)	8 (0,5)	10 (1,3)
Patients ayant subi un incident CV au traitement, établi comme tel à l'évaluation, n (%)	72 (4,6)	40 (5,1)
Décès dus à coronaropathie (y compris ceux de cause indéterminée) n (%)	4 (0,3)	7 (0,9)
• IM non mortels	14 (1)	18 (2)
• AVC ischémiques mortels et non mortels (y compris AVC sans autre précision)	9 (1)	2 (< 1)
• Angine instable nécessitant l'hospitalisation	0	1 (< 1)
• ICC nécessitant l'hospitalisation	9 (1)	2 (< 1)
• Revascularisation coronarienne pour cause d'ischémie	48 (3)	24 (3)
Score EQ-5D moyen initial (ÉT)	0,8581 (0,1969)	0,8399 (0,2101)
Variation moyenne MC du score EQ-5D la semaine 52 (ET)	-0,018 (0,004)	-0,012 (0,006)
Différence moyenne MC avec placebo (IC à 95 %)	-0,006 (-0,021 à 0,009) P = 0,4483	
Effets néfastes		
II, patients, n (%)	1255 (81)	650 (83)
IIG, patients, n (%)	290 (19)	154 (20)
ACEI, patients, n (%)	111 (7)	46 (6)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; AVC = accident vasculaire cérébral; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; EQ-5D = questionnaire EuroQoL-5 Dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; ICC = insuffisance cardiaque congestive; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; IM = infarctus du myocarde; MC = par les moindres carrés; MMMR = modèle à effets mixtes avec mesures répétées.

^aLes moyennes MC, les ET et les valeurs P proviennent du MMMR. Dans le modèle, les facteurs à effet fixe sont le groupe de traitement, la strate de randomisation selon le système de réponse vocale interactif, le moment (temps), le traitement selon le moment (temps) et l'interaction strate-moment (temps), et les covariables continues à effet fixe sont la valeur calculée du C-LDL initial et l'interaction valeur calculée du C-LDL initial-moment (temps).

^bL'estimation du rapport de cotes global est obtenue en regroupant le logarithme du rapport de cotes de l'analyse de régression logistique des divers ensembles de données imputées selon la formule de Rubin.

Sources : rapport d'étude clinique LONG TERM¹¹ et Robinson, 2015¹²

Quatre études jugées non pertinentes eu égard au critère de remboursement

TABLEAU 4 : RÉSUMÉ DES RÉSULTAT DE L'ÉTUDE OPTIONS 1

Résultat	OPTIONS 1						
	Traitement de fond par atorvastatine 20 mg			Traitement de fond par atorvastatine 40 mg			
	Aliro n = 57	ÉZÉ N = 55	ATV 40 N = 57	Aliro n = 47	ÉZÉ N = 47	ATV 80 N = 47	ROS 40 N = 45
Taux de C-LDL moyen initial calculé en mmol/l (ÉT)	2,679 (0,904)	2,627 (0,760)	2,603 (0,800)	3,036 (0,968)	2,569 (0,763)	2,813 (0,970)	2,844 (1,011)
Estimation de la variation moyenne MC la semaine 24 en % (ET) ^a	-44,1 (4,5)	-20,5 (4,7)	-5,0 (4,6)	-54,0 (4,3)	-22,6 (4,3)	-4,8 (4,2)	-21,4 (4,2)
Estimation de la différence moyenne en % (IC à 95 %)	Avec ÉZÉ : -23,6 (-40,7 à -6,5) P = 0,0004 Avec ATV : -39,1 (-55,9 à -22,2) P = 0,0001			Avec ÉZÉ : -31,4 (-47,4 à -15,4) P < 0,0001 Avec ATV : -49,2 (-65,0 à -33,5) P < 0,0001 Avec ROS : -32,6 (-48,4 à -16,9) P < 0,0001			
Patients à très haut risque CV dont le taux de C-LDL calculé est < 1,81 mmol/l et patients à haut risque CV dont le taux de C-LDL calculé est < 2,59 mmol/l la semaine 24 (en %)	87,2	68,4	34,5	84,6	65,1	18,5	62,2
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b	Contre ÉZÉ : 3,4 (0,8 à 14,6) P = 0,0284 ^c Contre ATV : 16,7 (3,9 à 71,7) P < 0,0001			Contre ÉZÉ : 9,1 (1,6 à 52,2) P = 0,0011 Contre ATV : 83,2 (11,6 à 596,8) P < 0,0001 Contre ROS : 7,2 (1,3 à 38,3) P = 0,0025			
Proportion de patients dont le taux de C-LDL calculé est < 1,81 mmol/l la semaine 24	79,2	50,3	16,0	77,2	54,2	42,2	10,2
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b	Contre ÉZÉ : 4,7 (1,3 à 17,0) ^c Contre ATV : 28,9 (6,5 à 127,8) P < 0,0001			Contre ÉZÉ : 9,9 (1,9 à 51,9) P = 0,0004 Contre ATV : 13,2 (2,5 à 68,8) P < 0,0001 Contre ROS : 116,8 (14,7 à 927,5) P < 0,0001			
Décès (au total), n (%)	0	2 (2)	0				
Décès dus à coronaropathie (y compris ceux de cause indéterminée) (au total) n (%)	0	1 (1)	0				
Patients ayant subi un incident CV au traitement, établi comme tel à l'évaluation (au total) n (%)	1 (1)	1 (1)	0				
EQ-5D	PI						
Effets néfastes							
II, patients, n (%), total	68 (65)	65 (64)	95 (64)				
IIG, patients, n (%), total	4 (4)	7 (7)	8 (5)				
ACEI, patients, n (%), total	7 (7)	4 (4)	8 (5)				

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; Aliro = alirocumab; ATV = atorvastatine; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; EQ-5D = questionnaire EuroQoL-5 Dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉZÉ = ézétimibe; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; IM = infarctus du myocarde; MC = par les moindres carrés; MMR = modèle à effets mixtes avec mesures répétées; ROS = rosuvastatine

^aLes moyennes MC, les ET et les valeurs P proviennent du MMR. Dans le modèle, les facteurs à effet fixe sont le groupe de traitement, la strate de randomisation selon le système de réponse vocale interactif, le moment (temps), le traitement selon le moment (temps) et l'interaction strate-moment (temps), et les covariables continues à effet fixe sont la valeur calculée du C-LDL initial et l'interaction valeur calculée du C-LDL initial-moment (temps). La modélisation MMR et la description initiale sont appliquées aux patients pour qui l'on dispose de la valeur initiale et d'une valeur ultérieure dans au moins l'une des fenêtres d'analyse du modèle.

^bL'estimation du rapport de cotes global est obtenue en regroupant le logarithme du rapport de cotes de l'analyse de régression logistique des divers ensembles de données imputées selon la formule de Rubin. Le modèle de régression logistique stratifié par facteurs de randomisation selon le système de réponse vocale interactif comprend le facteur à effet fixe du groupe de traitement et la covariable continue à effet fixe de la valeur initiale calculée du taux de C-LDL.

^cPas statistiquement significatif après ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons (P = 0,01) ou pas soumis à une analyse statistique, car le paramètre précédent n'est pas statistiquement significatif.

Sources : rapport d'étude clinique OPTIONS 1¹³ et Bays 2015¹⁴

TABLEAU 5 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE OPTIONS 2

Résultat	OPTIONS 2					
	Traitement de fond par rosuvastatine 10 mg			Traitement de fond par rosuvastatine 20 mg		
	Alirocumab n = 49	ÉZÉ N = 48	ROS 20 N = 48	Alirocumab n = 54	ÉZÉ N = 53	ROS 40 N = 53
Taux de C-LDL moyen initial calculé en mmol/l (ÉT)	2,791 (0,687)	2,643 (1,095)	2,743 (0,933)	3,059 (0,841)	3,092 (1,257)	2,946 (1,122)
Estimation de la variation moyenne MC la semaine 24 en % (ET) ^a	-50,6 (4,2)	-14,4 (4,4)	-16,3 (4,1)	-36,3 (7,1)	-11,0 (7,2)	-15,9 (7,1)
Différence avec comparateur	Contre ÉZÉ : -36,1 (-51,5 à -20,7) P < 0,0001 Contre ROS : -34,2 (-49,2 à -19,3) P < 0,0001			Contre ÉZÉ : -25,3 (-50,9 à 0,3) P = 0,0136 ^c Contre ROS : -20,3 (-45,8 à 5,1) P = 0,0453 ^c		
Patients à très haut risque CV dont le taux de C-LDL est < 1,8 mmol/l et patients à haut risque CV dont le taux de C-LDL est < 2,6 mmol/l la semaine 24 (en %)	84,9 %	57,2 %	45,0 %	66,7 %	52,2 %	40,1 %
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) contre comparateur ^b	Contre ÉZÉ : 8,4 (1,8 à 40,5) P = 0,0007 Contre ROS : 12,4 (2,6 à 59,5) P < 0,0001			Contre ÉZÉ : 2,1 (0,6 à 7,0) ^c Contre ROS : 4,6 (1,3 à 15,9) ^c		
Proportion de patients dont le taux de C-LDL est < 1,8 mmol/l la semaine 24, sans égard au risque	77,8 %	43,1 %	31,3 %	60,1 %	43,6 %	29,9 %
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) contre comparateur ^b	Contre ÉZÉ : 11,6 (2,5 à 53,1) P < 0,0001 Contre ROS : 18,6 (3,6 à 96,2) P < 0,0001			Contre ÉZÉ : 2,5 (0,7 à 8,5) ^c Contre ROS : 6,1 (1,6 à 22,8) ^c		
Décès (au total), n (%)	0	1 (1,0)	0			
Décès dus à coronaropathie (y compris ceux de cause indéterminée)	0	0	0			
Patients ayant subi un incident CV au traitement, établi comme tel à l'évaluation, n (%)	0 (au total)	1 (1) (au total)	1 (1) (au total)			
EQ-5D	PI					
Effets néfastes						
II, patients, n (%), au total	58 (56)	54 (54)	68 (67)			
IIG, patients, n (%), au total	6 (6)	8 (8)	8 (8)			
ACEI, patients, n (%), au total	5 (5)	8 (8)	5 (5)			

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; EQ-5D = questionnaire EuroQoL-5 Dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉZÉ = ézétimibe; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; IM = infarctus du myocarde; MC = par les moindres carrés; MMMR = modèle à effets mixtes avec mesures répétées; PI = pas indiqué; ROS = rosuvastatine.

^a Les moyennes MC, les ET et les valeurs P proviennent du MMMR. Dans le modèle, les facteurs à effet fixe sont le groupe de traitement, la strate de randomisation selon le système de réponse vocale interactif, le moment (temps), le traitement selon le moment (temps) et l'interaction strate moment (temps), et les covariables continues à effet fixe sont la valeur calculée du C-LDL initial et l'interaction valeur calculée du C-LDL initial-moment (temps). La modélisation MMMR et la description initiale sont appliquées aux patients pour qui l'on dispose de la valeur initiale et d'une valeur ultérieure dans au moins l'une des fenêtres d'analyse du modèle.

^b L'estimation du rapport de cotes global est obtenue en regroupant le logarithme du rapport de cotes de l'analyse de régression logistique des divers ensembles de données imputées selon la formule de Rubin. Le modèle de régression logistique stratifié par facteurs de randomisation selon le système de réponse vocale interactif comprend le facteur à effet fixe du groupe de traitement et la covariable continue à effet fixe de la valeur initiale calculée du taux de C-LDL.

^c Pas statistiquement significatif après ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons (P = 0,0125) ou pas soumis à une analyse statistique, car le paramètre précédent n'est pas statistiquement significatif.

Sources : rapport d'étude clinique OPTIONS 2.¹⁵ et Farnier et coll., 2016¹⁶

TABLEAU 6 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES ALTERNATIVE ET MONO

Résultat	ALTERNATIVE			MONO	
	Alirocumab n = 126	Ézétimibe N = 124	ATV N = 63	Alirocumab N = 52	Ézétimibe N = 51
Taux moyen initial en mmol/l (ÉT)				3,654 (0,702)	3,583 (0,636)
Estimation de la variation moyenne MC la semaine 24 en % (ET) ^a	-45,0 (2,2)	-14,6 (2,2)	PI	-47,2 (3,0)	-15,6 (3,1)
Différence moyenne MC avec ézétimibe (ET)	-30,4 (-36,6 à -24,2) P < 0,0001			-31,6 (-40,2 à -23,0) P < 0,0001	
Proportion de patients dont le taux de C-LDL calculé est < 2,6 mmol/l la semaine 12	PI	PI	PI	88,3	30,7
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b				47,4 (11,0 à 204,2), P < 0,0001	
Proportion de patients dont le taux de C-LDL calculé est < 1,8 mmol/l la semaine 12	PI	PI	PI	30 (58)	0
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b				138,7 (21,1 à > 9,999) P < 0,0001	
Patients à très haut risque CV dont le taux de C-LDL calculé est < 1,81 mmol/l et patients à haut risque CV dont le taux de C-LDL calculé est < 2,59 mmol/l (en %)	41,9	4,4	PI	PI	PI
Estimation du rapport de cotes global (IC à 95 %) ^b	19,5 (6,9 à 55,2) P < 0,0001				
Décès	0	0	0	0	0
Décès dus à coronaropathie (y compris ceux de cause indéterminée)	0	0	0	0	0
Patients ayant subi un incident CV au traitement, établi comme tel à l'évaluation, n (%)	4 (3)	1 (1)	1 (2)	0	0
• Infarctus du myocarde non mortels	1 (1)	0	0	0	0
• Revascularisation coronarienne pour cause d'ischémie	3 (2)	1 (1)	1 (2)	0	0
Score EQ-5D moyen (ÉT)	PI	PI	PI	0,94 (0,10)	0,92 (0,12)
Variation moyenne MC la semaine 24 (ET)	PI	PI	PI	0,01 (0,02)	-0,02 (0,02)
Différence moyenne MC avec (IC à 95 %)				0,03 (-0,02 à 0,07) P = 0,2464	
Effets néfastes					
II, patients, n (%)	104 (83)	100 (81)	54 (86)	36 (69)	40 (78)
IIG, patients, n (%)	12 (10)	10 (8)	7 (11)	1 (2)	1 (2)
ACEI, patients, n (%)	23 (18)	31 (25)	16 (25)	5 (10)	4 (8)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; ATV = atorvastatine; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; EQ-5D = questionnaire EuroQoL-5 Dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉZÉ = ézétimibe; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; IM = infarctus du myocarde; MC = par les moindres carrés; MMMR = modèle à effets mixtes avec mesures répétées; PI = pas indiqué.

^a Les moyennes MC, les ET et les valeurs P proviennent du MMMR. Dans le modèle, les facteurs à effet fixe sont le groupe de traitement, la strate de randomisation selon le système de réponse vocale interactif, le moment (temps), le traitement selon le moment (temps) et l'interaction strate-moment (temps), et les covariables continues à effet fixe sont la valeur calculée du C-LDL initial et l'interaction valeur calculée du C-LDL initial-moment (temps). La modélisation MMMR et la description initiale sont appliquées aux patients pour qui l'on dispose de la valeur initiale et d'une valeur ultérieure dans au moins l'une des fenêtres d'analyse du modèle.

^b L'estimation du rapport de cotes global est obtenue en regroupant le logarithme du rapport de cotes de l'analyse de régression logistique des divers ensembles de données imputées selon la formule de Rubin. Le modèle de régression logistique stratifié par facteurs de randomisation selon le système de réponse vocale interactif comprend le facteur à effet fixe du groupe de traitement et la covariable continue à effet fixe de la valeur initiale calculée du taux de C-LDL.

Sources : rapports d'étude clinique ALTERNATIVE¹⁷ et MONO¹⁸, Roth 2014¹⁹, Roth 2015²⁰ et Moriarty 2015²¹