



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments

*Sommaires clinique et pharmacoéconomique*

Juillet 2015

<b>Médicament</b>	lomitapide (Juxtapid) (en capsules)
<b>Indication</b>	En complément au régime alimentaire faible en gras et à des hypolipémiants, avec ou sans aphaérese pour extraire les lipoprotéines de faible densité, pour abaisser le taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL) chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).
<b>Demande d'inscription</b>	<p>Conformément à l'indication, ainsi que :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• En raison de son profil bienfait-risque, Juxtapid ne doit être prescrit que par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'hypercholestérolémie familiale.</li></ul> <p>Le fabricant propose d'évaluer l'admissibilité à l'emploi de Juxtapid dans le traitement de l'HFHo en fonction des critères ci-dessous :</p> <p>Critères cliniques et biochimiques :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• cholestérol LDL &gt; 10,3 mmol/l (400 mg/dl) en l'absence de traitement</li></ul> <p>OU :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• cholestérol LDL &gt; 5,2 mmol/l (200 mg/dl) avec traitement et présence d'une ou des deux manifestations que voici :<ul style="list-style-type: none"><li>○ xanthomes cutanés ou tendineux (passés ou présents);</li><li>○ maladie cardiovasculaire prématurée manifeste sur le plan clinique et présence d'hypercholestérolémie familiale chez les deux parents sur la fois des antécédents familiaux s'ils sont connus.</li></ul></li></ul> <p>OU :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• mutation dans les deux allèles du gène codant le récepteur du LDL apo B, PCSK 9 ou ARH, confirmée par analyse génétique.</li></ul>
<b>Fabricant(s)</b>	Aegerion Pharmaceuticals (Canada) Itée

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a préparé le présent rapport d'examen. Outre des membres du personnel de l'ACMTS, l'équipe d'examen comprend un clinicien expert en cardiologie qui a offert conseils et observations sur l'exécution de l'examen et l'interprétation des constatations.

Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un trouble génétique courant du métabolisme des lipides touchant de 14 à 34 millions de personnes dans le monde<sup>1</sup>. L'affection est caractérisée par une élévation marquée et tenace du taux plasmatique de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL), qui, à la longue, accroît le risque de coronaropathie et de mort prématurées<sup>1-6</sup>, parfois avant l'âge de 10 ans dans les cas les plus graves<sup>3</sup>. Lorsque la maladie n'est pas traitée, le risque de coronaropathie prématurée est 20 fois plus élevé que celui de la population en général, quelle que soit la mutation génétique sous-jacente<sup>3</sup>. La maladie est soit hétérozygote (HFHé), soit homozygote (HFHo)<sup>1,3,6,7</sup>. L'HFHo est la forme la plus grave et la plus rare d'HF. Depuis toujours, la prévalence de l'HFHo s'en tient à 1 personne sur 1 000 000<sup>1,2</sup>, mais des données récentes révèlent qu'elle est passée à 1 personne sur 300 000, voire à 1 personne sur 160 000<sup>2</sup>. La prévalence serait même plus élevée dans certains groupes (Canadiens français, par exemple) en raison de l'effet fondateur<sup>1,8</sup>.

À ce jour, rien de probant n'indique que la détection des mutations en cause dans l'HF améliore les résultats cliniques comparativement au traitement de la maladie en passant outre le génotypage<sup>9</sup>; donc, le diagnostic repose sur les signes et les manifestations cliniques, notamment le taux de cholestérol LDL, les signes physiques caractéristiques (les xanthomes, par exemple), la présence d'une maladie cardiovasculaire précoce et les antécédents familiaux<sup>1,6,7</sup>. En ce moment, ni lignes directrices ni critères diagnostiques précis n'encadrent le diagnostic d'HF<sup>6</sup>; la stratégie thérapeutique de choix d'après les preuves relatives au traitement de l'hypercholestérolémie dans la population en général consiste à abaisser le cholestérol LDL<sup>6</sup>. Les groupes élaborant des guides de pratique clinique<sup>1,6,10</sup> ne s'entendent pas sur l'objectif du traitement de réduction du cholestérol LDL; certains recommandent une diminution  $\geq 50\%$  du taux initial<sup>6,10</sup>, tandis que d'autres préconisent un taux inférieur à 2,5 mmol/l<sup>1</sup>, à 1,8 mmol/l<sup>1</sup> ou à 2,0 mmol/l<sup>6</sup> selon la présence ou l'absence d'une maladie cardiovasculaire.

La statine de haute activité à la dose optimale représente la pierre angulaire du traitement de l'HF<sup>1,6,8</sup>. Cependant, la statine à elle seule est insuffisante dans bien des cas<sup>10</sup>, plus particulièrement dans l'HFHo<sup>3</sup>; il est donc recommandé de lui adjoindre l'ézétimibe ou une résine fixatrice des sels biliaires, ainsi que la niacine et un fibraté<sup>1,6,8,10</sup>. L'aphérèse est recommandée lorsque le cholestérol LDL demeure élevé en dépit de la pharmacothérapie optimale<sup>6,8</sup>, mais les établissements qui offrent l'intervention sont limités<sup>10</sup>.

Le lomitapide inhibe la protéine microsomale de transfert des triglycérides et, ce faisant, il perturbe l'assemblage des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B 100 au foie et l'apolipoprotéine B48 à l'intestin pour ainsi réduire le taux de cholestérol LDL<sup>11</sup>. Il est prescrit à la dose initiale de 5 mg par la voie orale une fois par jour; la dose passe à 10 mg une fois par jour deux semaines plus tard. Elle augmente ensuite à intervalles de 4 semaines à 20 mg, puis à 40 mg, jusqu'au maximum de 60 mg par jour selon la tolérabilité et les signes d'effets indésirables<sup>12</sup>. Le médicament est indiqué en complément au régime alimentaire faible en gras et à des hypolipidémifiants, avec ou sans l'aphérèse pour extraire les lipoprotéines de faible densité, pour abaisser le taux de cholestérol LDL chez l'adulte atteint d'HFHo<sup>12</sup>. Le fabricant demande le remboursement de son médicament dans cette indication conformément à plusieurs critères, dont l'admissibilité au traitement en fonction du taux de LDL et la confirmation de mutations du récepteur des LDL par analyse génétique.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du lomitapide associé à d'autres interventions hypolipémiantes dans le traitement de l'HFHo.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Les preuves qui font l'objet de l'examen méthodique proviennent d'une étude de phase III (UP1002/AEGR-733-005), multinationale, de devis ouvert, à un seul bras, sans groupe témoin, comptant 29 participants adultes atteints d'HFHo. La variation en pourcentage du taux de cholestérol LDL au terme de 26 semaines est le principal critère d'évaluation de l'efficacité. L'étude, qui mesure également la variation du taux de cholestérol non LDL, comporte deux phases : une phase d'évaluation de l'efficacité de 26 semaines, durant laquelle le médicament est administré à la dose maximale tolérée, et une phase d'évaluation de l'innocuité de 52 semaines, durant laquelle la dose établie à la phase précédente est maintenue jusqu'à la semaine 78. Tous les participants prennent le lomitapide en plus d'un traitement hypolipémiant de fond. Ce traitement demeure inchangé durant la phase d'évaluation de l'efficacité, mais il peut être modifié à la phase d'évaluation de l'innocuité. Les patients qui ont recours à l'aphérèse représentent 62,1 % du groupe, et aucune modification n'est autorisée sur ce plan durant les 26 semaines de la phase d'évaluation de l'efficacité. Les participants dans les centres canadiens sont au nombre de 5 (17,2 %). Au terme de l'étude pivot (UP1002/AEGR-733-005), 19 participants (82,6 %) sont admis à l'étude de prolongation AEGR-733-012 en mode ouvert, de même devis que la phase d'évaluation de l'innocuité de l'étude pivot.

#### Efficacité

En 26 semaines de traitement, le lomitapide produit une réduction statistiquement significative du cholestérol LDL par rapport au taux initial (-40,1 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -51,9 % à -28,2 %). L'on observe une diminution statistiquement significative semblable du cholestérol lié à d'autres lipoprotéines que celles à densité élevée (cholestérol non HDL) dans cette période de 26 semaines. Des 13 participants soumis à l'aphérèse au début de la phase d'évaluation de l'innocuité de 52 semaines, 3 (23,1 %) ont pu cesser l'aphérèse et 3 autres (23,1 %) ont pu allonger l'intervalle entre les séances d'aphérèse jusqu'à la semaine 78. Durant l'étude de prolongation en mode ouvert, la baisse du cholestérol LDL (-45,5 %) et du cholestérol non HDL (-47,1 %) persiste chez les 17 participants qui sont toujours présents au terme de 126 semaines de traitement.

Les principales limites de cette étude tiennent à ceci : l'ampleur de l'effet du médicament est incertaine du fait qu'il n'y a pas de bras comparateur et du fait que le traitement hypolipémiant de fond (y compris l'aphérèse) a peut-être été modifié au début de l'essai clinique. En deuxième lieu, l'étude ne se penche pas sur les aspects qui revêtent le plus d'importance aux yeux des patients, à savoir la prévention des complications cardiovasculaires et l'amélioration de la qualité de vie.

#### Effets néfastes

La diarrhée, la nausée et les vomissements sont les incidents indésirables les plus fréquents; notons que la fréquence de la diarrhée et de la nausée durant la phase d'évaluation de l'efficacité est le double de celle durant la phase d'évaluation de l'innocuité (79,3 % et 62,1 % contre 34,8 % et 30,4 %), ce qui donne à penser que les participants qui n'ont pas bien toléré le lomitapide durant la première phase de 26 semaines n'étaient peut-être plus présents au terme de la phase subséquente d'évaluation de l'innocuité de 52 semaines. Au cours de la phase d'évaluation de l'efficacité, 3 patients (10,3 %) ont subi un incident indésirable grave et 4 patients (13,8 %) ont mis un terme prématurément à leur

participation à l'étude en raison d'effets indésirables non graves. Aucun décès n'est survenu durant les 78 semaines de traitement.

Des marqueurs d'hépatotoxicité, dont les transaminases et la stéatose hépatiques, sont examinés à titre d'effets néfastes d'intérêt. Au terme de 26 semaines et de 78 semaines, le taux de glutamate pyruvate transaminase (GPT) augmente respectivement à 19,9 U/l et à 15,0 U/l, tandis que la stéatose hépatique se manifeste dans une proportion respective de 7,3 % et de 6,9 %; chez un petit nombre de patients présentant une hausse du taux de GPT, la hausse est égale ou supérieure au triple de la limite supérieure de l'écart normal (n = 10) ou au quintuple de la limite supérieure de l'écart normal (n = 4). L'on ne connaît pas vraiment l'importance de la stéatose hépatique observée durant l'étude pivot, phénomène lié au mécanisme d'action du médicament<sup>13</sup>.

Dans leurs observations au sujet du médicament examiné ici, les patients estiment que les effets indésirables du lomitapide ne pourraient pas être pires que ceux qu'occasionne le traitement actuel; toutefois, les preuves issues du présent examen tendent à contredire cet espoir. Jusqu'à maintenant, le profil d'innocuité du lomitapide établi dans l'étude de prolongation en mode ouvert apparaît semblable à celui observé au cours de l'étude pivot (UP1002/AEGR-733-005) sur les plans de la tolérabilité et de la nature des incidents indésirables rapportés.

### Conclusion

Une étude multinationale, en mode ouvert, à bras unique, sans groupe témoin (UP1002/AEGR-733-005), à laquelle participent 29 adultes atteints d'HFHo, illustre que le lomitapide amène une réduction de 40 % du cholestérol LDL par rapport au taux initial en 26 semaines de traitement. Cependant, la véritable efficacité du lomitapide demeure incertaine en raison de l'absence de groupe comparateur dans l'étude. De plus, les résultats d'intérêt de l'intervention se limitent à la variation du taux de lipoprotéines, l'étude n'évaluant pas la mortalité, la morbidité (en particulier les incidents cardiovasculaires), ni la qualité de vie. Le lomitapide occasionne des incidents indésirables gastro-intestinaux, dont la diarrhée, la nausée, les vomissements, la dyspepsie et la constipation. Il est associé également à l'élévation des transaminases et des lipides hépatiques, mais l'importance clinique de ces constats est inconnue pour le moment.

**TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS**

Paramètres	UP 1002/AEGR-733-005	
	Phase d'évaluation de l'efficacité (n = 29) Semaines 0 à 26	Phase d'évaluation de l'innocuité (n = 23) Semaines 26 à 78
<b>Efficacité</b>		
<b>Variation du taux de cholestérol LDL<sup>a</sup>, moyenne (ÉT)</b>		
Taux initial (mg/dl)	336,4 (113,5)	—
Taux semaine 26 (mg/dl)	189,6 (104,2)	—
Variation absolue semaine 26	-146,9 (127,1)	—
Variation en pourcentage (%)	-40,1 (31,3)	—
IC à 95 % (%)	-51,9 à -28,2	—
Valeur P	< 0,001	—
<b>Variation du taux de cholestérol non HDL, moyenne (ÉT)</b>		
Taux initial (mg/dl)	385,8 (131,6)	—

## SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR JUXTAPID

Paramètres	UP 1002/AEGR-733-005		
	Phase d'évaluation de l'efficacité (n = 29) Semaines 0 à 26	Phase d'évaluation de l'innocuité (n = 23) Semaines 26 à 78	
Taux semaine 26 (mg/dl)	217,1 (112,7)	—	
Variation absolue semaine 26	-168,7 (141,4)	—	
Variation en pourcentage (%)	-40,0 (29,7)	—	
IC à 95 % (%)	-51,3 à -28,8	—	
Valeur P	< 0,001	—	
<b>Variation quant à l'aphérèse<sup>b,c</sup>, moyenne (ÉT)</b>			
Valeurs initiales	Patients, n (%)	18 (100)	—
	Nombre de séances	1,4 (0,9)	—
Semaine 26	Patients, n (%)	13 (72,2)	—
	Nombre de séances	2,0 (0,9)	—
Semaine 78	Patients, n (%)	—	11 (61,1)
	Nombre de séances	—	5,0 (2,3)
<b>Effets néfastes</b>			
<b>Incidents indésirables</b>			
Patients, n (%)	27 (93,1)	21 (91,3)	
<b>Incidents indésirables graves</b>			
Patients, n (%)	3 (10,3)	0	
<b>Abandons pour cause d'effets indésirables</b>			
Patients, n (%)	4 (13,8)	0	
<b>Décès</b>			
n (%)	0	0	
<b>Effets néfastes notables</b>			
Variation observée aux semaines 26 et 78; moyenne (ÉT)	<b>Variation observée Semaines 0 à 26</b>	<b>Variation observée Semaines 26 à 78</b>	
GPT (U/l)	19,3 (31,5)	15,0 (29,1)	
AST (U/l)	6,8 (17,8)	8,9 (20,2)	
Phosphatase alcaline (U/l)	-6,6 (31,0)	-15,8 (24,3)	
Bilirubine totale (mg/dl)	0,0 (0,4)	0,1 (0,3)	
Lipides hépatiques (%) (SRMN)	7,3 (6,8)	6,9 (5,0)	

AST = aspartate aminotransférase; cholestérol HDL = cholestérol à lipoprotéines de haute densité; cholestérol LDL = cholestérol à lipoprotéines de basse densité; ÉT = écart type; GPT = glutamate pyruvate transaminase; SRMN = spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

<sup>a</sup>Les analyses sur les lipoprotéines portent sur le groupe considéré sous l'angle de l'intention de traiter.

<sup>b</sup>Au début de l'étude, 18 (62,1 %) patients avaient recours à l'aphérèse.

<sup>c</sup>Les analyses ayant trait à l'aphérèse et à l'innocuité portent sur le groupe formé aux fins de l'évaluation de l'innocuité du médicament.

Note : Pour obtenir des unités du système international, multipliez le taux de cholestérol LDL ou de cholestérol non HDL par 0,0259 et le taux de bilirubine totale par 17,1<sup>14</sup>.

Source : rapport d'étude clinique UP1002/AEGR-733-005<sup>15</sup>