



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Février 2016

Médicament	évolocumab (Repatha)
Indication	<ol style="list-style-type: none">1. En appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote (HFhé) ou d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste chez l'adulte lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (cholestérol LDL).2. En appoint au régime alimentaire et à d'autres thérapies hypolipidémiantes (p. ex., statines, ézétimibe, aphérèse des LDL) dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFho) chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol LDL.
Demande d'inscription	<ol style="list-style-type: none">1. Les patients atteints d'hyperlipidémie primaire ou de dyslipidémie mixte et à haut risque ayant subi déjà un accident cardiovasculaire, pour qui le traitement standard ne parvient pas à abaisser le cholestérol LDL au taux souhaité.2. Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote pour qui le traitement standard ne parvient pas à abaisser le cholestérol LDL au taux souhaité.
Forme pharmaceutique	Solution pour injection à 140 mg/ml En seringues ou auto-injecteurs préremplis
Date de l'avis de conformité	Le 10 septembre 2015
Fabricant(s)	Amgen Canada inc.

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 (cholestérol LDL) est le composant majeur du cholestérol total qui exercerait un rôle crucial dans la formation de plaques athéroscléreuses.

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un trouble génétique courant du métabolisme des lipides touchant de 14 à 34 millions de personnes dans le monde; l'affection est caractérisée par une élévation marquée et tenace du taux plasmatique de cholestérol LDL¹. La maladie est soit hétérozygote (HFhé), soit homozygote (HFho)¹⁻⁴; l'HFho est la forme la plus grave et la plus rare^{1,5}. Au Canada, 83 500 personnes sont atteintes d'HFhé, alors que 60 personnes sont atteintes d'HFho⁶. 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-jacente². L'hyperlipidémie désigne en général l'élévation du taux de cholestérol 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 cholestérol 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 cholestérol LDL ne se maintient pas au taux maximal de 2,0 mmol/l, la Société canadienne de cardiologie recommande dans ses lignes directrices une diminution minimale de 50 % du cholestérol LDL par rapport à la valeur initiale⁶.

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 (hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A 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.

L'évolocumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie à la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) humaine. En se fixant aux récepteurs du cholestérol à lipoprotéines de faible densité, cette proprotéine provoque leur destruction. Donc, lorsque l'évolocumab se lie à la proprotéine PCSK9, il empêche celle-ci de causer la destruction des récepteurs et participe à l'augmentation du nombre de récepteurs du cholestérol à lipoprotéines de faible densité à la surface des cellules hépatiques pour ainsi favoriser l'élimination du cholestérol LDL du sang. L'évolocumab s'administre par injection sous-cutanée à raison de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg une fois par mois.

Indication à l'étude
En appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste chez l'adulte lorsqu'il y a lieu d'abaisser davantage le taux de cholestérol LDL. L'effet de l'évolocumab sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire n'a pas été établi.
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Amgen Canada demande le remboursement de son médicament dans les cas que voici : <ol style="list-style-type: none">1. Les patients atteints d'hyperlipidémie primaire ou de dyslipidémie mixte et à haut risque ayant déjà subi un accident cardiovasculaire, pour qui le traitement standard ne parvient pas abaisser le cholestérol LDL au taux souhaité.2. Les patients atteints d'HFh_e pour qui le traitement standard ne parvient pas à abaisser le cholestérol LDL au taux souhaité.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'évolocumab dans le traitement de l'hyperlipidémie primaire (HFh_e ou non familiale) ou de la dyslipidémie mixte en association avec une statine ou un autre médicament hypolipidémiant en cas d'intolérance aux statines ou lorsque la statine n'est pas une option envisageable.

Résultats et interprétation

Études retenues

Quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) et à double insu satisfont les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la présente revue systématique. Dans l'étude LAPLACE-2, les patients sont d'abord répartis de manière aléatoire dans les groupes de traitement de fond par l'une ou l'autre de diverses statines (atorvastatine à la dose de 10 mg ou de 80 mg, rosuvastatine à la dose de 5 mg ou de 40 mg ou simvastatine à la dose de 40 mg, toutes administrées une fois par jour). Leur état stabilisé, 1 899 patients sont répartis au hasard dans un rapport de 2:2:1:1:1:1 dans les groupes de l'évolocumab à la dose de 140 mg ou de 420 mg, du placebo apparié ou du placebo apparié combiné avec l'ézétimibe à la dose de 10 mg par jour (seuls les patients traités par l'atorvastatine ont également été traités par l'ézétimibe); la période de traitement à l'étude s'étend sur 12 semaines. L'essai RUTHERFORD-2 est une étude comparative avec placebo dont les participants, 331 personnes atteintes d'HFh_e, sont répartis au hasard en vertu d'un rapport de 2:2:1:1 dans les groupes de l'évolocumab à la dose de 140 mg ou de 420 mg et du placebo semblable pendant 12 semaines. L'essai DESCARTES (N = 905) est aussi une étude comparative avec placebo (répartition aléatoire en fonction d'un rapport de 2:1 dans les groupes de l'évolocumab et du placebo). Les patients traités par l'évolocumab le sont à la dose de 420 mg et le médicament est couplé à l'un ou l'autre de divers traitements de fond (atorvastatine à la dose de 10 mg par jour ou de 80 mg par jour, atorvastatine à la dose de 80 mg par jour associée à l'ézétimibe ou régime alimentaire seulement); la période de traitement à l'étude s'échelonne sur 52 semaines. L'essai GAUSS-2 est comparatif avec ézétimibe, et les 307 participants intolérants aux statines sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:2:1:1 dans les groupes de l'évolocumab aux deux doses autorisées (140 mg ou 420 mg) et du placebo semblable associé à l'ézétimibe à raison de 10 mg par jour; la période de traitement à l'étude s'étend sur 12 semaines.

Les principaux aspects qui posent problème dans l'évaluation critique sont la puissance et la durée insuffisantes des études qui, de ce fait, ne sont pas aptes à évaluer les effets néfastes à long terme. La puissance et la durée sont particulièrement importantes dans l'évaluation des effets néfastes des médicaments d'une nouvelle classe au mécanisme d'action moléculaire inédit. Bien que les patients cessant prématurément le traitement à l'étude soient en proportion relativement faible dans les études, il y a une différence de nombre d'abandons entre les groupes d'intervention dans certains cas. Le fabricant adopte l'analyse par mesures répétées pour déterminer la variation du cholestérol LDL par rapport à la valeur initiale, mais il n'a pas recours à une méthode d'imputation pour tenir compte des données manquantes.

Efficacité

La variation du cholestérol LDL en pourcentage par rapport à la valeur initiale dans la période allant du début de l'étude à une moyenne des semaines 10 et 12 ou à la semaine 12 dans les études de 12 semaines, et du début de l'étude au terme de 52 semaines dans l'étude DESCARTES, constitue l'un des deux principaux résultats d'intérêt des études retenues. Les études sont toutes conçues pour évaluer la supériorité de l'évolocumab sur l'ézétimibe ou le placebo, selon le comparateur choisi. Dans toutes les études et quel que soit le traitement de fond, l'évolocumab se révèle supérieur à l'ézétimibe ou au placebo. Cet effet statistiquement significatif du traitement est constant dans tous les sous-groupes d'intérêt ici, notamment ceux formés selon le taux initial de cholestérol LDL, l'utilisation d'une statine en traitement de fond ou le nombre de facteurs de risque de coronaropathie. La réduction en pourcentage du taux de cholestérol LDL est de taille, en fait toujours plus grande que 50 % dans la comparaison avec le placebo, et jugée d'importance clinique par le clinicien expert. Même si les études ne sont pas conçues pour établir ces comparaisons, il n'y a pas de différence d'efficacité manifeste entre les groupes que la statine en traitement de fond soit plus ou moins puissante, et il n'y a pas de différence d'efficacité nette entre les deux doses d'évolocumab étudiées (140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg une fois par mois). En outre, d'après les analyses de sous-groupes, l'effet du traitement semble le même, quel que soit le taux de cholestérol LDL initial, lequel va de 2 mmol/l à 5 mmol/l.

Toutes études confondues, les décès sont rares; il est donc impossible de tirer de conclusion au sujet de l'effet de l'évolocumab sur la mortalité. Il en va de même pour ce qui est de la morbidité, évaluée selon les incidents cardiovasculaires d'origine attribuée, car ces incidents sont trop peu nombreux pour établir un effet évident ou constant de l'évolocumab en matière de diminution du risque de morbidité. La qualité de vie, autre paramètre important de l'efficacité dans la présente revue systématique, n'est pas examinée par les études retenues.

Divers paramètres et biomarqueurs lipidiques sont des résultats d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité dans le cadre de la présente revue systématique. L'évolocumab aux deux doses étudiées, comparativement à l'ézétimibe et au placebo, produit avec uniformité une amélioration de trois des cinq paramètres jugés au préalable comme étant les plus pertinents : l'apolipoprotéine B, la lipoprotéine A et le cholestérol non à lipoprotéines de haute densité. Les différences sont statistiquement significatives, quel que soit le traitement de fond. Par contre, l'évolocumab ne diminue pas de manière aussi constante les taux de cholestérol à lipoprotéines de très basse densité et de triglycérides, considérés comme moins importants ici, par comparaison avec l'ézétimibe ou le placebo. Les études retenues ne se penchent pas sur les autres paramètres d'intérêt de la revue systématique — l'utilisation de ressources en soins de santé et l'imagerie vasculaire.

Effets néfastes

Les études examinées ici n'ont pas la puissance nécessaire pour évaluer l'innocuité du médicament, c'est-à-dire les incidents indésirables, les incidents indésirables graves ou les abandons pour cause d'effets indésirables. Dans certaines d'entre elles, il y a une différence numérique entre les groupes d'intervention quant à la proportion de patients ayant subi un incident indésirable; cependant, l'on ne dénote pas de schéma précis de risque accru d'un incident indésirable en particulier ni dans le groupe du médicament à l'étude ni dans le groupe témoin des études dont il est question ici. La rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures, la myalgie et la céphalée sont les incidents indésirables les plus courants; il n'y a pas de différence numérique constante entre les groupes d'intervention d'une même étude quant à la proportion de patients subissant ces effets indésirables.

Les patients subissant un incident indésirable grave sont en faible proportion (pas plus de 6 % quel que soit le groupe ou l'étude), et il n'y a pas de tendance nette ni constante quant à des incidents indésirables graves de risque accru dans les groupes de l'intervention ou les groupes témoins.

La proportion de patients cessant le médicament à l'étude pour cause d'effets indésirables est inférieure à 5 % dans tous les groupes des études LAPLACE-2, RUTHERFORD-2 et DESCARTES, et il n'y a pas de différence nette entre les groupes. Dans l'étude GAUSS-2, la proportion des abandons est plus grande que dans les autres études (environ 11 %), et il y a une différence numérique entre les groupes sur ce plan. C'est dans le groupe de l'ézétimibe/placébo une fois par mois que la proportion est la plus grande (18 %) et dans le groupe de l'évolocumab à la dose de 140 mg qu'elle est la plus faible (6 %).

Dans son protocole, la revue systématique a déterminé des effets néfastes notables à surveiller, notamment les réactions au point d'injection et d'hypersensibilité, les symptômes hépatiques et musculaires, l'hépatite C et les incidents neurocognitifs. L'on ne dénote pas de tendance précise et constante de risque accru de l'un ou l'autre de ces effets néfastes dans les groupes de l'intervention ou les groupes témoins des études.

Autres considérations

Le fabricant a demandé l'examen de son médicament, l'évolocumab, avant d'obtenir l'avis de conformité de Santé Canada; le protocole, et la sélection des études par la suite, a été établi en fonction de l'indication que voici :

Le traitement de l'hyperlipidémie primaire (HF ou non familiale) ou de la dyslipidémie mixte en association avec une statine ou, s'il y a intolérance aux statines ou si la statine n'est pas une option envisageable, avec un autre hypolipidémiant.

Vers la fin du processus d'examen, la formulation de l'indication officielle a été modifiée comme suit :

En appoint au régime alimentaire et à une statine à la dose maximale tolérée dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste chez l'adulte lorsqu'il est nécessaire d'abaisser davantage le taux de cholestérol LDL. L'effet de l'évolocumab sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire n'a pas été établi.

Au moment de la rédaction du présent rapport, les examinateurs de Santé Canada n'avaient pas encore publié le leur; nous n'avons donc pas su au juste pourquoi la formulation a changé. Le fabricant a précisé les motifs de la modification de l'indication dans ses observations au sujet des résultats de l'examen clinique :

La nouvelle formulation tient compte du fait que les statines constituent le traitement de première intention à l'heure actuelle (traitement de référence) de la dyslipidémie, et qu'il en restera ainsi probablement. Santé Canada et Amgen s'entendent pour dire que l'évolocumab ne devrait pas être prescrit en remplacement d'une statine, mais bien en association avec une statine. Bien qu'en réalité il arrive que des patients tolèrent mal les statines, les médecins devraient s'efforcer de trouver une statine à une dose « tolérable ». C'est pourquoi la nouvelle formulation précise « une statine à la dose maximale tolérée ». Cet énoncé concorde également avec la recommandation de la National Lipid Association aux États-Unis qui propose d'envisager, pour le patient intolérant, la statine à une dose moins fréquente que tous les jours, au même titre qu'un autre hypolipidémiant seul ou associé à une statine à une fréquence moindre que tous les jours.

Le traitement par une statine à la dose maximale tolérée désigne donc la plus haute dose d'une statine que le patient peut tolérer, de même que pas de statine du tout si le patient est incapable de tolérer ce médicament.

Conclusion

Quatre ECR à double insu (LAPLACE-2, RUTHERFORD-2, DESCARTES et GAUSS-2) évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'évolocumab (140 mg, 420 mg ou les deux) comparativement au placebo, avec ou sans ézétimibe, en compagnie d'une statine en traitement de fond. Les études vont de 12 à 52 semaines et comptent de 307 à 1 899 participants. L'étude RUTHERFORD-2 est la seule à avoir recruté exclusivement des personnes atteintes d'HFh et seule l'étude GAUSS-2 s'intéresse à des patients intolérants aux statines. Dans toutes les études, quelle que soit la durée du traitement (12 ou 52 semaines) et quelle que soit la nature du traitement de fond, l'évolocumab se révèle statistiquement supérieur au placebo, avec ou sans ézétimibe, dans la réduction du taux de cholestérol LDL. Cet effet est uniforme, quels que soient le taux initial de cholestérol LDL et les facteurs de risque de coronaropathie. Les études examinées ici n'ont pas la puissance ni la durée suffisante pour évaluer des paramètres cliniques objectifs comme la mortalité et la morbidité, et ces incidents sont très rares dans les études, sans différence de fréquence nette ou persistante entre les groupes d'intervention. Aussi, les études n'ont pas la puissance nécessaire pour évaluer les effets néfastes, et il n'y a pas de différence évidente ou constante entre les groupes d'intervention pour ce qui est de la proportion de patients ayant subi un incident indésirable ou un incident indésirable grave, ou de la proportion des abandons pour cause d'effets indésirables. De même, il n'y a pas de différence notable ou constante entre les groupes quant à la proportion de patients aux prises avec des incidents indésirables de nature musculaire ou hépatique, des réactions au point d'injection ou d'hypersensibilité ou des effets néfastes neurocognitifs. Enfin, l'innocuité à long terme de l'évolocumab est inconnue, les données à ce sujet se limitant à une période d'exposition de deux ans.

SOMMAIRE DU PCEM SUR REPATHA

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS — LAPLACE-2

Traitement de fond de haute activité par l'atorvastatine à la dose de 80 mg						
Variation du C-LDL ^a en %	ÉVO 140 mg q.2sem. N = 110	ÉVO 420 mg q.m. N = 110	ÉZÉ/PLA q.2sem. N = 56	ÉZÉ/PLA q.m. N = 54	PLA q.2sem. N = 55	PLA q.m. N = 55
Moyenne initiale (ÉT) en mmol/l	2,4 (0,9)	2,4 (0,8)	2,6 (0,9)	2,4 (0,5)	2,6 (0,9)	2,5 (0,8)
Variation MMC ^b en % (ET) les semaines 10/12	-61,80 (2,77)	-65,05 (2,42)	-16,85 (3,88)	-21,25 (3,42)	13,12 (3,99)	9,76 (3,39)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Contre ÉZÉ ÉVO 140 mg c. ÉZÉ/PLA q.2sem. : -44,9 (-54,3 à -35,6), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. ÉZÉ/PLA q.m. : -43,8 (-52,1 à -35,6), <i>P</i> < 0,001			Contre placebo ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -74,9 (-84,5 à -65,4), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -74,8 (-83,0 à -66,6), <i>P</i> < 0,001		
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : -3,25 (- 10,48 à 3,97), <i>P</i> = PI					
Variation MMC ^b en % (ET) la semaine 12	-61,80 (3,04)	-58,68 (2,74)	-14,60 (4,29)	-19,80 (3,85)	14,49 (4,42)	11,83 (3,85)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Contre ÉZÉ ÉVO 140 mg c. ÉZÉ/PLA q.2sem. : -47,20 (-57,54 à -36,86), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. ÉZÉ/PLA q.m. : -38,88 (-48,21 à -29,56), <i>P</i> < 0,001			Contre placebo ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -76,29 (-86,87 à -65,72), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -70,51 (-79,81 à -61,20), <i>P</i> < 0,001		
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : 3,13 (-4,92 à 11,18), <i>P</i> = PI					
Patients dont C-LDL < 1,8 mmol/l en % à la moyenne des semaines 10 et 12 (IC à 95 %)	94,4 (88,4 à 97,4)	92,5 (85,9 à 96,2)	50,9 (38,1 à 63,6)	62,3 (48,8 à 74,1)	13,7 (6,8 à 25,7)	9,3 (4,0 à 19,9)
Traitement de fond d'activité modérée par l'atorvastatine à la dose de 10 mg						
Variation du C-LDL ^a en %	N = 110	N = 110	N = 56	N = 55	N = 56	N = 55
Moyenne initiale (ÉT)	3,2 (1,1)	3,3 (1,3)	3,3 (1,3)	3,1 (0,7)	3,2 (1,2)	3,2 (1,2)
Variation MMC ^b en % (ET) les semaines 10/12	-61,41 (1,61)	-62,47 (1,83)	-23,88 (2,34)	-18,98 (2,57)	8,54 (2,24)	0,35 (2,60)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Contre ÉZÉ ÉVO 140 mg c. ÉZÉ/PLA q.2sem. : -37,5 (-43,0 à -32,0), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. ÉZÉ/PLA q.m. : -43,5 (-49,7 à -37,3), <i>P</i> < 0,001			Contre placebo ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -70,0 (-75,4 à -64,5), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -62,8 (-69,1 à -56,6), <i>P</i> < 0,001		
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : -1,06 (-5,84 à 3,72), <i>P</i> = PI					
Variation MMC ^b en % (ET) la semaine 12	-64,56 (1,90)	-60,05 (2,04)	-20,92 (2,78)	-17,05 (2,87)	9,86 (2,65)	1,03 (2,89)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Contre ÉZÉ ÉVO 140 mg c. ÉZÉ/PLA q.2sem. : -39,60 (-45,81 à -33,40), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. ÉZÉ/PLA q.m. : -41,10 (-47,83 à -34,37), <i>P</i> < 0,001			Contre placebo ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -71,42 (-77,55 à -65,29), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -59,16 (-65,94 à -52,38), <i>P</i> < 0,001		
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : 3,38 (-1,91 à 8,66), <i>P</i> = PI					

SOMMAIRE DU PCEM SUR REPATHA

Traitement de fond d'activité modérée par l'atorvastatine à la dose de 10 mg						
Patients dont C-LDL < 1,8 mmol/l en % à la moyenne des semaines 10 et 12 (IC à 95 %)	88,1 (80,7 à 92,9)	85,8 (78,0 à 91,2)	20,0 (11,2 à 33,0)	16,7 (9,0 à 28,7)	5,7 (1,9 à 15,4)	5,6 (1,9 à 15,1)
Tous les traitements de fond par l'atorvastatine						
	N = 219	N = 220	N = 112	N = 109	N = 111	N = 110
Mortalité^c						
Décès, N (%)	0	0	0	0	0	0
Morbidité^d						
Incident CV attribué, n (%)	2 (1)	1 (1)	0	2 (2)	0	0
Qualité de vie						
<i>Pas étudiée</i>						
Effets néfastes						
Patients ayant subi > 0 II, N (%)	85 (39)	77 (35)	48 (43)	41 (38)	45 (41)	40 (36)
Patients ayant subi > 0 IIG, N (%)	7 (3)	3 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	3 (3)
ACEI, N (%)	6 (3)	4 (2)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	4 (4)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; c. = contre; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉVO = évolocumab; ÉZÉ = ézetimibe; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MMC = moyenne par les moindres carrés; PI = pas indiqué; PLA = placebo; q.2sem. = toutes les deux semaines; q.m. = une fois par mois.

^aLorsque la valeur du C-LDL calculé est < 40 mg/dl ou si les triglycérides sont > 400 mg/dl, le taux de C-LDL obtenu par ultracentrifugation du même prélèvement sanguin remplacera le taux de C-LDL calculé, si possible.

^bLa MMC provient du modèle par mesures répétées, qui tient compte du groupe d'intervention, du facteur de stratification (de SIRV), de la consultation prévue et de l'interaction entre le traitement et la consultation prévue en tant que covariable.

^cL'analyse globale met en évidence un décès dans le groupe du placebo (toutes les deux semaines) accompagné de la rosuvastatine à la dose de 40 mg en traitement de fond.

^dLes incidents CV déterminés comme tels ne sont rapportés que pour l'ensemble des groupes traités par l'atorvastatine.

Source : rapport de l'étude clinique LAPLACE-2⁷

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS — LAPLACE-2 (SUITE)

Traitement de fond de haute activité par la rosuvastatine à la dose de 40 mg				
Variation de C-LDL ^a en %	ÉVO 140 mg q.2sem. N = 111	ÉVO 420 mg q.m. N = 112	PLA q.2sem. N = 56	PLA q.m. N = 55
Moyenne initiale (ÉT)	2,3 (0,8)	2,3 (0,8)	2,0 (0,5)	2,7 (1,3)
Variation MMC ^b en % (ET) les semaines 10/12	-59,08 (2,23)	-62,94 (2,44)	6,57 (3,11)	-0,02 (3,51)
Différence avec placebo (IC à 95 %)	ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -65,7 (-73,2 à -58,1), P < 0,001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -62,9 (-71,4 à -54,5), P < 0,001			
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : -3,85 (-10,36 à 2,66), P = PI			
Variation MMC ^b en % (ET) la semaine 12	-58,89 (2,58)	-52,40 (2,98)	9,42 (3,60)	2,59 (4,30)
Différence avec placebo (IC à 95 %)	ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -68,31 (-77,04 à -59,57), P < 0,001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -54,98 (-65,31 à -44,65), P < 0,001			
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : 6,49 (-1,27 à 14,26), P = PI			
Patients dont C-LDL < 1,8 mmol/l en % à la moyenne des semaines 10 et 12 (IC à 95 %)	93,5 (87,1 à 96,8)	94,5 (88,6 à 97,5)	38,9 (27,0 à 52,2)	28,8 (18,3 à 42,3)

SOMMAIRE DU PCEM SUR REPATHA

Traitement de fond d'activité modérée par la rosuvastatine à la dose de 5 mg				
Variation de C-LDL ^a en %	N = 111	N = 112	N = 56	N = 55
Moyenne initiale (ÉT)	3,1 (1,1)	3,2 (1,1)	3,0 (1,0)	3,1 (1,0)
Variation MMC ^b en % (ET) les semaines 10/12	-59,33 (1,74)	-63,79 (1,76)	7,55 (2,39)	2,79 (2,50)
Traitement de fond d'activité modérée par la rosuvastatine à la dose de 5 mg				
Différence avec placebo (IC à 95 %)	ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -66,9 (-72,7 à -61,1), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -66,6 (-72,6 à -60,6), <i>P</i> < 0,001			
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : -4,46 (-9,32 à 0,41), <i>P</i> = PI			
Variation MMC ^b en % (ET) la semaine 12	-60,09 (1,94)	-59,40 (1,87)	8,12 (2,68)	5,10 (2,62)
Différence avec placebo (IC à 95 %)	ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -68,21 (-74,72 à -61,70), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -64,49 (-70,84 à -58,14), <i>P</i> < 0,001			
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : 0,70 (-4,61 à 6,00), <i>P</i> = PI			
Patients dont C-LDL < 1,8 mmol/l en % à la moyenne des semaines 10 et 12 (IC à 95 %)	88,7 (81,2 à 93,4)	89,9 (82,8 à 94,3)	7,0 (2,8 à 16,7)	5,3 (1,8 à 14,4)
Traitement de fond d'activité modérée par la simvastatine à la dose de 40 mg				
Variation de C-LDL ^a en %	N = 111	N = 112	N = 56	N = 55
Moyenne initiale (ÉT)	3,0 (0,9)	3,2 (1,3)	2,9 (0,7)	2,8 (0,8)
Variation MMC ^b en % (ET) les semaines 10/12	-66,17 (2,93)	-62,45 (3,85)	3,26 (3,40)	6,00 (4,80)
Différence avec placebo (IC à 95 %)	ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -69,4 (-74,9 à -64,0), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -68,5 (-76,7 à -60,2), <i>P</i> < 0,001			
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : 3,72 (-5,79 à 13,23), <i>P</i> = PI			
Variation MMC ^b en % (ET) la semaine 12	-65,86 (3,05)	-57,02 (3,93)	4,70 (3,61)	3,40 (4,94)
Différence avec placebo (IC à 95 %)	ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -70,56 (-76,72 à -64,41), <i>P</i> < 0,001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -60,41 (-69,11 à -51,72), <i>P</i> < 0,001			
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : 8,84 (-0,93 à 18,62), <i>P</i> = PI			
Patients dont C-LDL < 1,8 mmol/l en % à la moyenne des semaines 10 et 12 (IC à 95 %)	93,6 (87,3 à 96,9)	88,5 (81,3 à 93,2)	1,9 (0,3 à 9,8)	3,9 (1,1 à 13,2)
EFFETS NÉFASTES				
<i>Pas rapportés pour ces groupes</i>				

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; c. = contre; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉVO = évolocumab; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MMC = moyenne par les moindres carrés; PI = pas indiqué; PLA = placebo; q.2sem. = toutes les deux semaines; q.m. = une fois par mois.

^aLorsque la valeur du C-LDL calculé est < 40 mg/dl ou si les triglycérides sont > 400 mg/dl, le taux de C-LDL obtenu par ultracentrifugation du même prélèvement sanguin remplacera le taux de C-LDL calculé, si possible.

^bLa MMC provient du modèle par mesures répétées, qui tient compte du groupe d'intervention, du facteur de stratification (de SIRV), de la consultation prévue et de l'interaction entre le traitement et la consultation prévue en tant que covariable.
Source : rapport de l'étude clinique LAPLACE-2⁷

TABLEAU 3 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS — RUTHERFORD-2

	RUTHERFORD-2			
Variation de C-LDL ^a en %	ÉVO 140 mg q.2sem. N = 110	ÉVO 420 mg q.m. N = 110	PLA q.2sem. N = 54	PLA q.m. N = 55
Moyenne initiale (ÉT) en mmol/l	4,18 (1,32)	3,98 (1,12)	3,91 (0,95)	3,93 (1,10)
Variation MMC ^b en % la semaine 12	-61,3 (-64,7 à -57,8)	-55,7 (-60,2 à -51,3)	-2,0 (-6,9 à 2,9)	5,5 (-0,9 à 12,0)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -59,2 % (-65,1 à -53,4), <i>P</i> < 0,0001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -61,3 % (-69,0 à -53,6), <i>P</i> < 0,0001			
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : 5,51 (-0,12 à 11,14), <i>P</i> = PI			
Variation MMC ^b en % les semaines 10 et 12 (IC à 95 %)	-61,2 (-64,6 à -57,9)	-63,3 (-66,6 à -59,9)	-1,1 (-5,8 à 3,7)	2,3 (-2,5 à 7,1)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	ÉVO 140 mg c. PLA q.2sem. : -60,2 % (-65,8 à -54,5), <i>P</i> < 0,0001 ÉVO 420 mg c. PLA q.m. : -65,6 % (-71,3 à -59,8), <i>P</i> < 0,0001			
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : -2,02 (-6,77 à 2,73), <i>P</i> = PI			
Mortalité, N				
N	0	0	0	0
Morbidité				
Incidents CV, N	2	1	0	0
Qualité de vie				
<i>Pas étudiée</i>				
Effets néfastes				
Patients ayant subi > 0 II, N (%)	61 (55)	63 (57)	23 (43)	30 (55)
Patients ayant subi > 0 IIG, N (%)	3 (3)	4 (4)	2 (4)	3 (5)
ACEI, N (%)	0	0	0	0

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; c. = contre; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉVO = évolocumab; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MMC = moyenne par les moindres carrés; PI = pas indiqué; PLA = placebo; q.2sem. = toutes les deux semaines; q.m. = une fois par mois.

^aL'analyse de l'efficacité principale adopte une méthode réflexive voulant que le taux de C-LDL calculé soit utilisé à moins qu'il ne soit < 1,0 mmol/l ou que les triglycérides ne soient > 4,5 mmol/l, auquel cas le taux de C-LDL obtenu par ultracentrifugation sera le taux utilisé.

^bLa MMC provient du modèle par mesures répétées, qui tient compte du groupe d'intervention, du facteur de stratification (de SIRV), de la consultation prévue et de l'interaction entre le traitement et la consultation prévue en tant que covariable.

Source : rapport de l'étude clinique RUTHERFORD-2⁸

SOMMAIRE DU PCEM SUR REPATHA

TABLEAU 4 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS — DESCARTES

Variation de C-LDL ^a en %	DESCARTES	
	ÉVO 420 mg q.m. N = 599	PLA q.m. N = 302
Moyenne initiale (ÉT) en mmol/l	2,7 (0,6)	2,7 (0,6)
Variation MMC ^b (ET) en % la semaine 52	-50,14% (1,24)	6,83% (1,75)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	-56,97 (-61,08 à -52,85), P < 0,001	
MORTALITÉ		
Décès	2	0
MORBIDITÉ		
Incidents CV, N (%)	6 (1)	2 (1)
QUALITÉ DE VIE		
<i>Pas étudiée</i>		
EFFETS NÉFASTES		
Patients ayant subi > 0 II, N (%)	448 (75)	224 (74)
Patients ayant subi > 0 IIG, N (%)	33 (6)	13 (4)
ACEI, N (%)	13 (2)	3 (1)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; c. = contre; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉVO = évolocumab; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MMC = moyenne par les moindres carrés; PI = pas indiqué; PLA = placebo; q.m. = une fois par mois.

^aTaux de C-LDL obtenu par ultracentrifugation.

^bLa MMC provient du modèle par mesures répétées, qui tient compte du groupe d'intervention, du facteur de stratification (de SIRV), de la consultation prévue et de l'interaction entre le traitement et la consultation prévue en tant que covariable. Source : rapport de l'étude clinique DESCARTES⁹

TABLEAU 5 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS — GAUSS-2

Variation de C-LDL ^a en %	GAUSS-2			
	ÉVO 140 mg q.2sem. N = 103	ÉVO 420 mg q.m. N = 102	ÉZÉ/PLA q.2sem. N = 51	ÉZÉ/PLA q.m. N = 51
Moyenne initiale (ÉT) en mmol/l	4,97 (1,48)	4,98 (1,58)	5,04 (1,65)	5,06 (1,34)
MMC ^b (ET) la semaine 12	-56,14 (1,91)	-52,60 (1,58)	-18,08 (2,52)	-15,05 (2,13)
Différence entre les traitements (IC à 95 %) ^b	ÉVO 140 mg c. ÉZÉ/PLA q.2sem. : -38,06 (-43,73 à -32,39), P < 0,001 ÉVO 420 mg c. ÉZÉ/PLA q.m. : -37,55 (-42,16 à -32,94), P < 0,001			
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : 3,54 (-1,34 à 8,42)			
MMC ^b (Et) les semaines 10 et 12	-56,11 (1,83)	-55,31 (1,53)	-19,21 (2,40)	-16,62 (2,03)
Différence entre les traitements (IC à 95 %) ^b	ÉVO 140 mg c. ÉZÉ/PLA q.2sem. : -36,90 (-42,26 à -31,55), P < 0,001 ÉVO 420 mg c. ÉZÉ/PLA q.m. : -38,69 (-43,06 à -34,32), P < 0,001			
	ÉVO 140 mg c. ÉVO 420 mg : 0,80 (-3,90 à 5,49)			
Mortalité, N				
N (%)	0	0	0	0
Morbidité				
Incidents CV, N (%)	0	0	0	0
Qualité de vie				
<i>Pas étudiée</i>				

SOMMAIRE DU PCEM SUR REPATHA

Variation de C-LDL ^a en %	GAUSS-2			
	ÉVO 140 mg q.2sem. N = 103	ÉVO 420 mg q.m. N = 102	ÉZÉ/PLA q.2sem. N = 51	ÉZÉ/PLA q.m. N = 51
Effets néfastes				
Patients ayant subi > 0 II, N (%)	63 (61)	72 (71)	35 (69)	39 (77)
Patients ayant subi > 0 IIG, N (%)	5 (5)	1 (1)	1 (2)	3 (6)
ACEI, N (%)	6 (6)	11 (11)	4 (8)	9 (18)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; c. = contre; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV = cardiovasculaire; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉVO = évolocumab; ÉZÉ = ézetimibe; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MMC = moyenne par les moindres carrés; PI = pas indiqué; PLA = placebo; q.2sem. = toutes les deux semaines; q.m. = une fois par mois.

^aLorsque la valeur du C-LDL calculé est < 40 mg/dl ou si les triglycérides sont > 400 mg/dl, le taux de C-LDL obtenu par ultracentrifugation du même prélèvement sanguin remplacera le taux de C-LDL calculé, si possible.

^bLa MMC provient du modèle par mesures répétées, qui tient compte du groupe d'intervention, du facteur de stratification (de SIRV), de la consultation prévue et de l'interaction entre le traitement et la consultation prévue en tant que covariable.

Source : rapport de l'étude clinique GAUSS-2¹⁰