▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Cf Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **REPATHA® - evolocumab : FORMES ET PRÉSENTATIONS : Repatha 140 mg Solution injectable SC en stylo prérempli*(Sureclick) :** 140 mg (stylo de 1 ml). La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. **COMPOSITION :**

	<i>p stylo (1 mL)</i>
Evolocumab**(DCI)	140 mg

Excipients (communs) : Proline, Acide acétique glacial, Polysorbate 80, Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), Eau pour préparations injectables. * Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution. **Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

DONNÉES CLINIQUES : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte : Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, -seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Hypercholestérolémie familiale homozygote : Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Avant de débiter le traitement par Repatha, certaines causes secondaires de l'hyperlipidémie ou de la dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues. **Posologie :** *Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte.* La dose recommandée de Repatha est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. *Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.* La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse. *Patients insuffisants rénaux.* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ; voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²). *Patients insuffisants hépatiques* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère; voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée et sévère. *Patients âgés (≥ 65 ans)* Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie sous-cutanée. Repatha doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des régions où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Repatha ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose de 420 mg une fois par mois ou toutes les deux semaines doit être administrée en utilisant trois stylos préremplis dans un délai de 30 minutes. Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration de Repatha peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit. Chaque stylo prérempli est à usage unique. Pour plus d'instructions concernant l'administration, voir la rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation » et le mode d'emploi fourni dans l'emballage. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des

excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ». **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :** Insuffisance rénale Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (définie par un DFG_e < 30 mL/min/1,73 m²) n'ont pas été étudiés (voir la rubrique « Données de sécurité préclinique »). Repatha doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Insuffisance hépatique Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, une réduction de l'exposition totale à l'evolocumab a été observée, ce qui pourrait entraîner une diminution de l'effet sur la réduction du LDL-C. Par conséquent, une surveillance étroite peut être justifiée chez ces patients. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés (voir la rubrique « Données de sécurité préclinique »). Repatha doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Caoutchouc naturel sec Le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), ce qui peut entraîner des réactions allergiques. Teneur en sodium Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré essentiellement « sans sodium ». **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :** Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été réalisée avec Repatha. L'interaction pharmacocinétique entre les statines et l'evolocumab a été évaluée lors des essais cliniques avec Repatha. Une augmentation d'environ 20 % de la clairance de l'evolocumab a été observée chez les patients traités conjointement par statines. Cette augmentation de la clairance, en partie médiée par les statines, accroît la concentration de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), ce qui n'a pas eu d'impact négatif sur l'effet pharmacodynamique de l'evolocumab sur les lipides. Aucun ajustement posologique de statines n'est nécessaire lorsqu'elles sont utilisées en association avec Repatha. Aucune étude sur les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre Repatha et des médicaments hypolipémiants autres que des statines et l'ézétimibe n'a été menée. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** **Grossesse :** Il n'existe pas de donnée ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Repatha chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct ou indirect sur la reproduction (voir la rubrique « Données de sécurité préclinique »). Repatha ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état de santé de la patiente ne nécessite un traitement par evolocumab. **Allaitement :** Aucune donnée n'est disponible concernant le passage de l'evolocumab dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement/de s'abstenir de traiter par Repatha en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère. **Fertilité** Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'evolocumab sur la fertilité humaine. Les études menées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité avec un niveau d'exposition, objectivé par l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC), bien plus élevé que chez les patients recevant de l'evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois (voir la rubrique « Données de sécurité préclinique »). **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES :** Repatha n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **EFFETS INDÉSIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots portant sur l'hypercholestérolémie primaire et sur la dyslipidémie mixte, aux doses recommandées, étaient une rhinopharyngite (4,8 %), une infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %), des dorsalgies (3,1 %), des arthralgies (2,2 %), la grippe (2,3 %), et des nausées (2,1 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, de dyslipidémie mixte et chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Tableau 1. Effets indésirables observés sous Repatha

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
-------------------------------------	---------------------	------------------------

Infections et infestations	Grippe	Fréquent
	Rhinopharyngite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Affections du système immunitaire	Éruption cutanée	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Fréquent
	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ¹	Fréquent

¹Voir la rubrique « Description de certains effets indésirables »

Description d'effets indésirables sélectionnés : Réactions au site d'injection Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient un érythème, une douleur et une ecchymose au site d'injection.

Population pédiatrique Les données concernant l'administration de Repatha chez l'enfant sont limitées. Quatorze patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans des études cliniques. Aucune différence en matière de tolérance n'a été constatée entre les patients adolescents et adultes dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. La sécurité et l'efficacité de Repatha au sein de la population pédiatrique atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte n'ont pas été établies.

Sujets âgés Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez des patients de plus de 75 ans, les données sont limitées dans cette tranche d'âge. Parmi les 6026 patients inclus dans des essais cliniques avec Repatha, 1779 (30 %) avaient ≥ 65 ans, et 223 (4 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes.

Immunogénicité Dans des études cliniques, 0,1 % des patients (7 patients sur 4846 atteints d'hyperlipidémie primaire et de dyslipidémie mixte, et aucun des 80 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote) traités par au moins une dose de Repatha ont développé des anticorps de liaison (4 d'entre eux présentaient une positivité transitoire). Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de Repatha.

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

SURDOSAGE : Aucun effet indésirable n'a été observé dans les études menées chez l'animal à des expositions pouvant être jusqu'à 300 fois supérieures à celles des patients traités par Repatha à raison de 420 mg une fois par mois. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de Repatha. En cas de surdosage, il convient de traiter les symptômes et de mettre en place des mesures de soutien si nécessaire.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES : Classe pharmacothérapeutique : Autres agents modifiant les lipides, Code ATC : C10AX13.

Mécanisme d'action : L'evolocumab se lie de manière sélective à la PCSK9 et empêche sa forme circulante de se lier au récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDLR) situé à la surface des cellules hépatiques, empêchant ainsi la dégradation du LDLR induite par la PCSK9. L'augmentation des taux de LDLR hépatiques se traduit ainsi par une diminution du LDL-cholestérol sérique (LDL-C).

Effets pharmacodynamiques Dans le cadre des essais cliniques, Repatha a permis de réduire les valeurs de PCSK9 non liée, de LDL-C, de cholestérol total (CT), d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et d'accroître les taux de HDL-C et d'ApoA1 chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire et une dyslipidémie mixte. Une administration sous-cutanée unique de Repatha de 140 mg ou de 420 mg a entraîné une suppression maximale de la PCSK9 non liée circulante en 4 heures, suivie d'une réduction du taux de LDL-C atteignant un nadir moyen aux jours 14 et 21, respectivement. Les modifications des taux de PCSK9 non liée et de lipoprotéines sériques étaient réversibles lors de l'interruption du traitement par

Repatha. Aucune augmentation des taux de PCSK9 non liée ou de LDL-C au-dessus de la valeur initiale n'a été observée au cours de la période de sevrage de l'evolocumab, ce qui suggère qu'aucun mécanisme de compensation visant à accroître la production de PCSK9 et de LDL-C ne se met en œuvre pendant le traitement. Les administrations sous-cutanées de 140 mg toutes les deux semaines et de 420 mg une fois par mois étaient équivalentes en termes de réduction moyenne du taux de LDL-C (moyenne des semaines 10 et 12) se traduisant par une baisse de 57 à 72 % par rapport à la valeur initiale versus placebo. Le traitement par Repatha a entraîné une réduction similaire du taux de LDL-C lorsqu'il était utilisé seul ou en association avec un autre traitement hypolipémiant. L'effet de la réduction du taux de LDL-C est maintenu ; la plus longue durée mesurée était de 112 semaines.

Efficacité clinique dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte Une réduction du taux de LDL-C d'environ 55 % à 75 % a été obtenue avec Repatha dès la semaine 1 et maintenue pendant le traitement à long terme. La réponse maximale était généralement obtenue en 1 à 2 semaines après administration de la dose (140 mg toutes les deux semaines et 420 mg une fois par mois). Chez 80 à 85 % des patients traités par l'une ou l'autre de ces deux doses, Repatha a démontré une réduction $\geq 50\%$ du taux de LDL-C (moyenne des semaines 10 et 12). Jusqu'à 99 % des patients traités par l'une ou l'autre de ces deux doses de Repatha ont atteint un taux de LDL-C $< 2,6$ mmol/L et jusqu'à 95 % d'entre eux sont parvenus à un taux de LDL-C $< 1,8$ mmol/L (moyenne des semaines 10 et 12). À l'une ou l'autre de ces deux doses, Repatha était efficace dans tous les sous-groupes par rapport au placebo et à l'ézétimibe, sans qu'aucune différence notable ne soit observée entre les sous-groupes quels que soient l'âge, l'origine ethnique, le sexe, la zone géographique, l'indice de masse corporelle, le niveau de risque tel que défini par le National Cholesterol Education Program, le tabagisme, les facteurs de risque de coronaropathie existants, les antécédents familiaux de coronaropathie précoce, le statut de tolérance au glucose (diabète de type 2, syndrome métabolique, ou aucune de ces deux pathologies), l'hypertension, la fréquence d'administration et le dosage des statines, le taux initial de PCSK-9 non liée, le taux initial de LDL-C et de TG. Repatha a permis une réduction des valeurs de LDL-C, de non-HDL-C, d'Apo B, de CT, de Lp(a), de VLDL-C, de TG, de CT/HDL-C et d'ApoB/ApoA1, et une augmentation du taux de HDL-C chez les patients atteints de dyslipidémie mixte. Repatha était supérieur à l'ézétimibe en matière de réduction des valeurs de LDL-C, de cholestérol total CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de Lp(a), de CT/HDL-C et d'ApoB/ApoA1.

Association avec une statine, avec ou sans autre traitement hypolipémiant LAPLACE-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle pendant 12 semaines chez 1896 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte, qui ont reçu Repatha en association avec une statine (rosuvastatine, simvastatine ou atorvastatine). Repatha a été comparé à un placebo pour les groupes rosuvastatine et simvastatine, et à un placebo et à l'ézétimibe pour le groupe atorvastatine. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo dans les groupes rosuvastatine et simvastatine et par rapport à un placebo et à l'ézétimibe pour le groupe atorvastatine ($p < 0,001$). Repatha a réduit de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a) et a accru le taux de HDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo dans les groupes rosuvastatine et simvastatine ($p < 0,05$) et a réduit de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), par rapport au placebo et à l'ézétimibe dans le groupe atorvastatine ($p < 0,001$) (voir les tableaux 2 et 3).

RUTHERFORD-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo, de 12 semaines, incluant 329 patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par hypolipémiants. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo ($p < 0,001$). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a) et a accru les taux de HDL-C et d'ApoA1 entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo ($p < 0,05$) (voir le tableau 2).

Tableau 2 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (% , IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	CT/HDL-C (%)	ApoB/ApoA1 (%)
LAPLACE-2 (HDM) (ensemble des groupes sous rosuvastatine, simvastatine et atorvastatine)	140 mg Q2S (N = 555)	-72 ^b (-75, 69)	-60 ^b (-63, 58)	-56 ^b (-58, 53)	-41 ^b (-43, 39)	-30 ^b (-35, 25)	-18 ^b (-23, 14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, 13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, 42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg 1 x/mois (N = 562)	-69 ^b (-73, 65)	-60 ^b (-63, 57)	-56 ^b (-58, 53)	-40 ^b (-42, 37)	-27 ^b (-31, 24)	-22 ^b (-28, 17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, 17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, 43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HFHe)	140 mg Q2S (N = 110)	-61 ^b (-67, 55)	-56 ^b (-61, 51)	-49 ^b (-54, 44)	-42 ^b (-46, 38)	-31 ^b (-38, 24)	-23 ^b (-29, 16)	8 ^b (4, 12)	-23 ^b (-29, 15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, 42)	-53 (-58, -48)
	420 mg 1 x/mois (N = 110)	-66 ^b (-72, 61)	-60 ^b (-65, 55)	-55 ^b (-60, 50)	-44 ^b (-48, 40)	-31 ^b (-38, 24)	-16 ^b (-23, 8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, 9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, 44)	-56 ^b (-61, -50)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte ; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote ; ^a valeur p < 0,05 par comparaison avec le placebo. ^b valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo. Patients intolérants aux statines GAUSS-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre ézétimibe pendant 12 semaines, chez 307 patients intolérants aux statines ou ne tolérant pas une dose efficace de statine. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C par rapport à l'ézétimibe (p < 0,001). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à l'ézétimibe (p < 0,001) (voir le tableau 3). Traitement en l'absence de statine MENDEL-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, contre placebo et ézétimibe pendant 12 semaines, évaluant Repatha chez 614 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo et à l'ézétimibe (p < 0,001). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à un placebo et à l'ézétimibe (p < 0,001) (voir le tableau 3).

Tableau 3 : Effets du traitement par Repatha comparé à l'ézétimibe chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (% , IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	CT/HDL-C %	ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (tous les groupes sous atorvastatine)	140 mg Q2S (N = 219)	-43 ^c (-50, 37)	-34 ^c (-39, 30)	-34 ^c (-38, 30)	-23 ^c (-26, 19)	-30 ^c (-35, 25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, 23)	-38 ^c (-42, 34)
	420 mg 1 x/mois (N = 220)	-46 ^c (-51, 40)	-39 ^c (-43, 34)	-40 ^c (-44, 36)	-25 ^c (-29, 22)	-33 ^c (-41, 26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, -5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, 26)	-42 ^c (-47, 38)
GAUSS-2 (intolérants aux statines)	140 mg Q2S (N = 103)	-38 ^b (-44, 33)	-32 ^b (-36, 27)	-32 ^b (-37, 27)	-24 ^b (-28, 20)	-24 ^b (-31, 17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, 23)	-35 ^b (-40, 30)
	420 mg 1 x/mois (N = 102)	-39 ^b (-44, 35)	-35 ^b (-39, 31)	-35 ^b (-40, 30)	-26 ^b (-30, 23)	-25 ^b (-34, 17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, 25)	-36 ^b (-42, 31)
MENDEL-2 (traitement en l'absence de statine)	140 mg Q2S (N = 153)	-40 ^b (-44, 37)	-36 ^b (-39, 32)	-34 ^b (-37, 30)	-25 ^b (-28, 22)	-22 ^b (-29, 16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, 26)	-35 ^b (-39, 31)
	420 mg 1 x/mois (N = 153)	-41 ^b (-44, 37)	-35 ^b (-38, 33)	-35 ^b (-38, 31)	-25 ^b (-28, 23)	-20 ^b (-27, 13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, 24)	-37 ^b (-41, 32)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte,

^a valeur p < 0,05 par comparaison avec l'ézétimibe, ^b valeur p < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe, ^c valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe.

Effacité à long terme dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte
DESCARTES était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo pendant 52 semaines, incluant 901 patients présentant une hyperlipidémie, traités par une modification de leur régime alimentaire seule, par atorvastatine, ou par une association atorvastatine-ézétimibe. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C par rapport à la valeur initiale à 52 semaines par rapport au placebo (p < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus sur un an comme démontré par la baisse du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 52. La réduction du taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 52 par rapport au groupe placebo était homogène entre tous les traitements de fond hypolipémiants optimisés pour réduire le taux de LDL-C et le risque cardiovasculaire. Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 à la semaine 52 par rapport au placebo (p < 0,001) (voir le tableau 4).

Tableau 4 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 52 (% , IC 95 %)

Étude	Traite- ment	LDL-C (%)	Non- HDL- C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL- C (%)	HDL- L-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	CT/ HDL- C %	ApoB/ ApoA1 %
DESCART ES	420 mg 1 x/mois (N = 5 99)	-59 ^b (-64, 55)	-50 ^b (-54, 46)	-44 ^b (-48, 41)	-33 ^b (-36, 31)	-22 ^b (-26, 19)	-29 ^b (-40, 18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, 34)	-46 ^b (-50, 43)

Légende : ^a valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo, ^b valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

OSLER et OSLER-2 sont deux études d'extension en ouvert (EEO), randomisées et contrôlées, actuellement en cours, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de Repatha chez des patients ayant terminé le traitement dans le cadre d'une étude « parent ». Dans chaque étude d'extension, les patients étaient randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit Repatha et le traitement standard (groupe evolocumab), soit le traitement standard seul (groupe témoin) pendant la première année de l'étude. À la fin de la première année (semaine 52 dans l'étude OSLER et semaine 48 dans l'étude OSLER-2), les patients pouvaient recevoir un traitement par Repatha seul ; pendant cette période, tous les patients pouvaient recevoir Repatha en ouvert soit pour quatre années supplémentaires (OSLER), soit pour une année supplémentaire (OSLER-2). Au total, 1324 patients ont participé à l'étude OSLER. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 12 et la semaine 52 par rapport au groupe témoin (valeur p nominale < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus pendant plus de 124 semaines comme démontré par la réduction du taux de LDL-C entre la semaine 12 de l'étude parent et la semaine 112 de l'extension en ouvert. Au total, 2928 patients ont été inclus dans l'étude OSLER-2. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 12 par rapport au groupe témoin (valeur p nominale < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus comme démontré par la réduction du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 24 de l'EEO. Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 entre la valeur initiale et la semaine 52 dans l'étude OSLER, entre la valeur initiale et la semaine 24 dans l'étude OSLER-2, par rapport au groupe témoin (p < 0,001). Le taux de LDL-C et les autres paramètres lipidiques sont revenus aux valeurs initiales mesurées au début des études OSLER ou OSLER-2 dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement par Repatha, sans signe de rebond. L'étude TAUSSIG est une étude d'extension multicentrique menée en ouvert, d'une durée de 5 ans actuellement en cours, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de Repatha, comme traitement adjuvant à d'autres traitements hypolipémiants, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère, notamment l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Au total 102 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère et 96 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans l'étude TAUSSIG. Tous les patients de l'étude ont été initialement traités par Repatha 420 mg une fois par mois, à l'exception de ceux traités par aphérèse lors de l'inclusion, qui ont commencé par recevoir Repatha 420 mg toutes les deux semaines. La fréquence d'administration chez les patients non traités par aphérèse a pu être augmentée à 420 mg toutes les deux semaines selon la réponse observée (taux de LDL-C et de PCSK9). L'utilisation à long terme de Repatha a démontré un effet thérapeutique durable prouvé par la réduction du taux de LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère (tableau 5). Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet durable de l'administration de Repatha sur le long terme chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère.

Tableau 5 : Effet de Repatha sur le taux de LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère – modification médiane en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 36 de l'EEO

Population de patients (N)	Semaine 12 de l'EEO (n = 16)	Semaine 24 de l'EEO (n = 8)	Semaine 36 de l'EEO (n = 5)
HF sévère (N = 102)	-47	-45	-48

Légende : EEO = étude d'extension en ouvert, N (n) = nombre de patients évaluables (N) et patients dont les taux de LDL étaient disponibles lors d'une visite spécialement prévue (n) pour l'ensemble d'analyse intermédiaire de l'hypercholestérolémie familiale sévère

La pertinence clinique, y compris la sécurité à long terme, d'un taux durablement très bas de LDL-C (en l'occurrence < 0,65 mmol/L [< 25 mg/dL]) n'a pas encore été établie. Les données disponibles démontrent qu'il n'existe aucune différence significative sur le plan clinique entre les profils de sécurité des patients dont les taux de LDL-C sont inférieurs à 0,65 mmol/L et ceux présentant des taux de LDL-C plus élevés, voir la rubrique « Effets indésirables ». Efficacité clinique dans les cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote L'étude TESLA était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo pendant 12 semaines, chez 49 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote âgés de 12 à 65 ans. Repatha 420 mg une fois par mois, en complément à d'autres traitements hypolipémiants (ex. : statines, chélateurs des acides biliaires), a diminué significativement les taux de LDL-C et d'ApoB à la semaine 12 par rapport au placebo ($p < 0,001$) (tableau 6). Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet thérapeutique de l'administration de Repatha chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 6 : Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 12 (% , IC à 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	CT/HDL-C %	ApoB/ApoA1 %
TESLA (HFHo)	420 mg 1 x/mois (N = 33)	-32 ^b (-45, 19)	-30 ^a (-42, 18)	-23 ^b (-35, 11)	-27 ^a (-38, 16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, 16)	-26 ^a (-38, 14)	-28 ^a (-39, 17)

Légende : HFHo = hypercholestérolémie familiale homozygote ; ^a valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo ; ^b valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

Efficacité à long terme dans les cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote Dans l'étude TAUSSIG, l'utilisation à long terme de Repatha a démontré un effet thérapeutique durable mis en évidence par la réduction du taux de LDL-C chez environ 20 à 30 % des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote non traités par aphérèse et chez environ 15 à 25 % des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote traités par aphérèse (tableau 7). Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet durable de l'administration de Repatha sur le long terme chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Les réductions du taux de LDL-C et les modifications des autres paramètres lipidiques chez 13 patients adolescents (âgés de ≥ 12 à < 18 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote étaient comparables à celles observées dans la population globale des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 7 : Effet de Repatha sur le taux de LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote – modification moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 36 de l'EEO

Population de patients (N)	Semaine 12 de l'EEO	Semaine 24 de l'EEO	Semaine 36 de l'EEO
HFHo (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Non traités par aphérèse (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Traités par aphérèse (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Légende : EEO = étude d'extension menée en ouvert. N (n) = nombre de patients évaluable (N) et patients dont les taux de LDL étaient disponibles lors d'une visite spécialement prévue (n) pour l'ensemble d'analyse intermédiaire de l'HFHo

L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été démontré.

Population pédiatrique L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Repatha dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dyslipidémie mixte. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Repatha dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Les données disponibles concernant l'utilisation de Repatha dans la population pédiatrique sont limitées. Quatorze patients adolescents âgés de ≥ 12 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans des essais cliniques. Globalement, aucune différence en matière de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre les patients adolescents et adultes dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES :

Absorption et distribution Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg ou de 420 mg de Repatha à des adultes sains, le pic médian de concentration sérique a été atteint en 3 à 4 jours. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg, la C_{max} moyenne (ET) était de 13,0 (10,4) $\mu\text{g/mL}$ et l' ASC_{der} moyenne (ET) de 96,5 (78,7) jours $\cdot\mu\text{g/mL}$. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 420 mg, la C_{max} moyenne (ET) était de 46,0 (17,2) $\mu\text{g/mL}$ et l' ASC_{der} moyenne (ET) de 842 (333) jours $\cdot\mu\text{g/mL}$. Trois doses sous-cutanées de 140 mg étaient bioéquivalentes à une dose sous-cutanée unique de 420 mg. D'après des modèles pharmacocinétiques, la biodisponibilité absolue après une injection sous-cutanée s'établissait à 72 %. Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 420 mg, le volume de distribution moyen (ET) à l'état d'équilibre était estimé à 3,3 (0,5) L, ce qui suggère que la distribution tissulaire de l'evolocumab est limitée.

Biotransformation Repatha est composé uniquement d'acides aminés et de glucides, comme les immunoglobulines natives, et il est peu probable qu'il soit éliminé par le métabolisme hépatique. Son métabolisme et son élimination devraient suivre les voies de clairance de l'immunoglobuline pour aboutir à une dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.

Élimination La demi-vie efficace de l'evolocumab a été estimée entre 11 et 17 jours. Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) prenant des doses élevées de statines, l'exposition systémique à l'evolocumab était légèrement inférieure à celle observée chez les sujets recevant des doses faibles à modérées de statines (ratio de l' ASC_{der} 0,74 [IC à 90 % 0,29-1,9]). Une augmentation d'environ 20 % de la clairance, en partie médiée par les statines qui accroissent la concentration en PCSK9, a été observée mais sans impact indésirable sur l'effet pharmacodynamique de l'evolocumab sur les lipides. L'analyse pharmacocinétique de la population n'a révélé aucune différence notable concernant la concentration sérique d'evolocumab chez les patients présentant une hypercholestérolémie (familiale ou non) traités concomitamment par des statines.

Linéarité/non-linéarité Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 420 mg, la clairance systémique moyenne (ET) a été estimée à 12 (2) mL/h. Dans des études cliniques avec administration sous-cutanée répétée sur 12 semaines, une augmentation de l'exposition proportionnelle à la dose a été observée avec des doses de 140 mg et plus. Une accumulation de l'ordre du double ou du triple environ des concentrations sériques résiduelles (C_{min} (ET) 7,21 (6,6)) a été observée après administration de 140 mg toutes les deux semaines ou après administration de 420 mg une fois par

mois ($C_{\min}$ (ET) 11,2 (10,8)), et les concentrations sériques résiduelles étaient proches de l'état d'équilibre après 12 semaines de traitement. Aucune modification des concentrations sériques liée à la durée de traitement n'a été observée sur une période de 124 semaines. **Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'analyse pharmacocinétique de la population portant sur des données intégrées provenant d'essais cliniques sur Repatha n'a pas révélé de différence dans la pharmacocinétique de l'evolocumab entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients ne souffrant pas d'insuffisance rénale. Repatha n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Insuffisance hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). L'administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg de Repatha a été étudiée chez huit patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, chez huit patients présentant une insuffisance hépatique modérée et chez huit sujets sains. L'exposition à l'evolocumab s'est avérée être environ 40 à 50 % inférieure à celle observée chez les sujets sains. Cependant, les taux initiaux de PCSK9, ainsi que le degré et le délai de neutralisation de la PCSK9 étaient similaires entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les volontaires sains. Cela s'est traduit par un délai de neutralisation et un degré de réduction du LDL-C similaires, en valeurs absolues. Repatha n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Poids corporel** Lors de l'analyse pharmacocinétique, le poids corporel a été une covariable significative influençant les concentrations minimales de l'evolocumab, cependant sans impact sur la réduction des taux de LDL-C. Après une administration répétée de 140 mg toutes les 2 semaines, les concentrations minimales à la semaine 12 ont été, respectivement, 147% plus élevées et 70% plus faibles chez les patients de 69 kg et 93 kg que celle d'un sujet type de 81 kg. Une influence moindre du poids corporel a été notée avec des doses d'evolocumab sous-cutanées répétées de 420 mg administrées mensuellement. **Autres populations particulières** Les analyses pharmacocinétiques de la population suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe. La pharmacocinétique de l'evolocumab était influencée par le poids corporel sans toutefois aucun effet notable sur la réduction du taux de LDL-C. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction du poids corporel. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE** : L'evolocumab n'était pas carcinogène chez le hamster à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. Le potentiel mutagène de l'evolocumab n'a pas été évalué. Chez le hamster et le singe cynomolgus à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois, aucun effet sur la fertilité des mâles comme des femelles n'a été observé. Chez le singe cynomolgus, à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois, aucun effet sur le développement embryon-fœtal ou post-natal (jusqu'à l'âge de 6 mois) n'a été observé. Hormis une diminution de la Réponse Anticorps Dépendante aux lymphocytes T chez le singe cynomolgus immunisé contre la KLH (hémocyanine de patelle) après 3 mois de traitement par evolocumab, aucun effet indésirable n'a été constaté chez le hamster (jusqu'à 3 mois) et chez le singe cynomolgus (jusqu'à 6 mois) à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. L'effet pharmacologique escompté de réduction des taux sériques de LDL-C et de cholestérol total a été observé dans le cadre de ces études et était réversible après l'arrêt du traitement. En association avec la rosuvastatine pendant 3 mois, aucun effet indésirable n'a été noté chez le singe cynomolgus à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. Les réductions des taux sériques de LDL-C et de cholestérol total étaient plus prononcées que celles observées précédemment sous evolocumab seul, et étaient réversibles après arrêt du traitement. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **INCOMPATIBILITÉS** : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **DUREE DE CONSERVATION** : 2 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le stylo prérempli dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Une fois sorti du réfrigérateur, Repatha peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) dans son emballage d'origine et doit être utilisé dans les 7 jours. **NATURE ET CONTENU DE**

L'EMBALLAGE EXTERIEUR : 1 mL de solution dans un stylo prérempli à usage unique contenant une seringue en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable de calibre 27 G. Le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex, voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION : Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement. Ne pas injecter la solution si celle-ci contient des particules ou si elle est trouble ou d'une coloration anormale. Afin d'éviter une gêne au point d'injection, laisser le stylo prérempli atteindre la température ambiante (sans dépasser 25°C) avant de procéder à l'injection. Injecter tout le contenu du stylo prérempli. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE : Liste I. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint. AMM EU/1/15/1016/002 ; CIP 34009**30028582** Non remboursable et non agréé Collect à la date du 19.08.2015 (demande d'admission à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Amgen Europe BV Minervum 7061, NL-4871 ZK Breda, Pays-Bas. *Exploitant :* **AMGEN SAS** – 18-20 Quai du Point du Jour, 92100 Boulogne-Billancourt. Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 53 01 46 13. Information médicale et Pharmacovigilance : Tél : 0 969 363 363. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION : 17 juillet 2015** [REPATHA MLL 151207]

Les informations recueillies par Amgen S.A.S. font l'objet d'un traitement informatique destiné au suivi et à la gestion des activités des délégués médicaux auprès des professionnels de santé. Les destinataires des données sont les départements des ventes, du marketing et de la conformité d'Amgen.

Amgen S.A.S. est la filiale française d'un groupe international dont les serveurs conservant les données sont installés dans le monde entier, y compris aux Pays-Bas et aux Etats-Unis (où est située Amgen Inc., la société mère). Amgen peut traiter des données personnelles dans des bases de données globales qui peuvent être accessibles par des personnes autorisées, notamment des départements marketing ou ventes, du groupe Amgen ou par ses prestataires. Les transferts sont réalisés en conformité avec les réglementations applicables relatives à la protection des données. Amgen prend toutes les précautions techniques, juridiques et administratives pour garantir la bonne exécution de ces transferts. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification des informations vous concernant, que vous pouvez exercer en écrivant au Correspondant Informatique et Libertés d'Amgen SAS, 18-20 Quai du Point du Jour 92100 Boulogne Billancourt ou par email à clamgen@amgen.com. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

Amgen s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de la Visite Médicale et met à votre disposition un numéro vert : 0 800 57 48 90 pour recueillir vos remarques et suggestions.