



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Audition - Extension d'indication : PRALUENT

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Dufour doit quitter la salle.

(Les représentants de Sanofi-Aventis entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Nous passons à Praluent. ■■■ présente le produit et je vous cède la parole immédiatement après.

■■■, pour la HAS.- Vous recevez aujourd'hui en audition le laboratoire Sanofi dans le cadre de sa demande d'inscription de Praluent, dans une sous-population de l'extension d'indication en prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire athérosclérose établie.

Sur la base de l'étude Odyssey Outcomes, vous avez octroyé dans l'avis du 5 juin 2019 un SMR important et une ASMR V uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé, chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérose établie par un antécédent de SCA récent et qui ne sont pas contrôlés avec un LDL-c supérieur ou égal à 0,7 gramme par litre malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée sur une durée médiane de traitement inférieure à trois ans.

Les arguments pour l'ASMR V étaient les suivants : la démonstration dans l'étude Odyssey Outcomes de la supériorité de Praluent en association à une statine *versus* une statine seule en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires, critère combiné de morbidimortalité, dans une population sélectionnée ; de la faible quantité d'effets observés sur le critère de jugement principal avec une différence absolue de 1,6 % et sur les différents critères de jugement secondaire hiérarchisés ; de l'absence de bénéfices démontrés sur la mortalité coronaire, qui était le cinquième critère secondaire hiérarchisé et de l'absence de données robustes sur la mortalité cardiovasculaire, sixième critère secondaire hiérarchisé et sur la mortalité totale, septième critère secondaire hiérarchisé du fait de l'interruption de la procédure hiérarchisée et du fait de la courte durée de suivi des patients dans l'étude Odyssey Outcomes de 2,8 ans.

Vous avez octroyé un SMR insuffisant dans les autres sous-populations de l'extension d'indication. Vous avez également attribué un impact pour la santé publique. En absence de comparaison à l'ézétimibe, vous avez placé Praluent en troisième intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé par statine plus ézétimibe

dans la sous-population du SMR important.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Vous avez la parole. En un quart d'heure, s'il vous plaît. Je crois que tout marche. Il faut appuyer doucement. Vous avez votre micro à la main.

M^{me} LANSAC (Sanofi).- Bonjour. Problème technique résolu. Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, bonjour. Merci de nous recevoir aujourd'hui pour cette audition pour la spécialité Praluent.

Sont présents le docteur Étienne Puymirat, cardiologue à l'hôpital Georges-Pompidou à Paris, le docteur Thimothée Sourdille qui est responsable médical Praluent au niveau global et moi-même, Delphine Lansac, directrice accès au marché pour Sanofi en France.

Dans l'avis provisoire du 5 juin, comme l'a rappelé [REDACTED], l'avis a accordé un SMR important à Praluent. La Commission a reconnu que Praluent pouvait avoir un impact sur la santé publique, notamment du fait du bénéfice thérapeutique apporté en termes de réduction des événements cardiovasculaires, répondant ainsi à un besoin médical encore insuffisamment couvert aujourd'hui et attribué une ASMR de niveau IV du fait notamment de la quantité d'effets démontrés.

Nous avons pris en compte les commentaires de la Commission. Nous avons tenu compte d'avis d'experts cliniciens. Sur cette base, nous sollicitons aujourd'hui une ASMR de niveau IV dans un sous-groupe de patients à très haut risque cardiovasculaire, qui sont les patients qui bénéficieront le plus d'un traitement avec Praluent.

Il s'agit des patients qui ont un antécédent récent de syndrome coronarien aigu avec taux de LDL-cholestérol supérieur ou égal à un gramme, malgré un traitement hypolipémiant optimisé.

Nous sollicitons un périmètre de remboursement limité à cette population.

Ceci est en ligne avec un positionnement en troisième intention, comme le suggérait la Commission dans la stratégie thérapeutique, en association à un traitement hypolipémiant optimisé avec une statine à dose maximale tolérée, et de l'ézétimibe.

Thimothée Sourdille va développer les données cliniques dans cette sous-population, et le docteur Étienne Puymirat développera ces éléments au vu de sa pratique hospitalière.

M. le D^r SOURDILLE (Sanofi).- Bonjour, je suis le docteur Thimothée Sourdille, responsable médical au niveau global chez Sanofi pour Praluent. Je vais présenter les résultats de l'étude Odyssey Outcomes, spécifiques à la demande que nous faisons lors de cette audition, pour les patients

avec un taux de LDL supérieur à un gramme par litre.

Pour rappel, l'étude Odyssey Outcomes est une étude conduite exclusivement chez les patients avec un antécédent de syndrome coronaire aigu. Ils étaient traités par une statine à la dose maximum tolérée. L'étude Odyssey Outcomes est positive sur le critère d'efficacité principal, qui est un critère composite d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'angor instable et de décès d'origine coronaire.

Sur ce critère d'efficacité principal, il a été observé une réduction du risque relatif de 15 % et du risque absolu de 1,6 %.

Praluent ayant pour mécanisme principal la réduction du taux de LDL, une des premières analyses préspecifiées au protocole par le comité de pilotage de l'étude est l'effet clinique de Praluent selon différents taux de LDL à la randomisation, notamment chez les patients avec un taux de LDL supérieur à un gramme par litre.

Chez ces patients avec un taux de LDL supérieur à un gramme par litre à la randomisation, il est observé une réduction du risque relatif de 24 % et du risque absolu de 3,4 %. Il est important de noter que pour la réduction du risque absolu de 3,4 %, l'interaction est significative, c'est-à-dire que l'on peut conclure à un effet supérieur d'un point de vue de la réduction du risque absolu pour les patients avec un taux supérieur à un gramme par rapport aux patients avec un taux de LDL inférieur à un gramme par litre. La réduction du risque absolu se traduit par un NNT à quatre ans de 16. Dans le sous-groupe, il faut traiter 16 patients avec Praluent pour prévenir la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur.

Une fois déterminé qu'il y avait une interaction significative et un bénéfice supérieur du point de vue de la réduction du risque absolu chez les patients avec un taux supérieur à un gramme par litre, il nous semblait important et essentiel de regarder l'effet du traitement sur les critères d'efficacité secondaire. Les critères d'efficacité secondaire que vous voyez sur la slide sont l'ensemble des critères d'efficacité secondaire tels que préspecifiés pour l'ensemble de la population de l'étude. À ce titre, il était important de montrer l'ensemble des critères pour informer au mieux votre décision.

Nous voyons sur ces critères, et il est important de l'observer, une forte homogénéité du traitement et de l'efficacité de Praluent. On observe une réduction de la fréquence des événements non fatals. Pour les événements fatals, on observe sur les trois critères de la mortalité

pour le sous-groupe une réduction de la fréquence des événements approximativement d'environ 30 %.

Enfin, il est important de savoir que pour l'ensemble des analyses qui ont été préspecifiées dans Odyssey Outcomes, il y en a plus d'une vingtaine, c'est uniquement pour ce sous-groupe que l'on observe un tel effet, avec une homogénéité du traitement forte et un signal sur la mortalité important.

Enfin, lorsque les résultats ont été publiés dans le New England en novembre de l'année dernière, c'est à ce titre que les résultats dans ce sous-groupe ont été présentés dans l'abstract, c'est-à-dire dans le résumé de la publication, pour les patients au-dessus d'un gramme par litre au même titre que les résultats pour les patients de l'ensemble de l'étude.

Je passe la parole au Dr Étienne Puymirat pour sa perspective de clinicien sur la prise en charge de ces patients.

M. le D^r PUYMIRAT, pour Sanofi. Bonjour à tous. Je suis le docteur Étienne Puymirat. Je suis cardiologue, je travaille à l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris. Mon activité clinique est centralisée sur la prise en charge des patients avec un infarctus du myocarde, à la fois en aigu et dans le suivi des patients. Pour vous donner un ordre d'idée, je vois en moyenne une cinquantaine de ce type de patients par mois.

L'infarctus du myocarde, on a l'impression que c'est devenu une pathologie quasiment bénigne. Or, c'est la porte d'entrée dans une pathologie qui reste sévère à long terme. Pour illustrer cela, j'ai représenté sur la diapositive la mortalité à cinq ans dans un registre français fast-MI, avec des données concordantes avec d'autres données cliniques. En fonction du type d'infarctus du myocarde, la mortalité au long cours est importante, puisqu'elle oscille entre 15 et 30 % à cinq ans.

L'enjeu au niveau de la phase aiguë, aujourd'hui, ce n'est plus vraiment la question. Le véritable enjeu, c'est la prévention secondaire et au long terme de ces patients. C'est pourquoi il y a des thérapies testées, développées dans le cadre de la prévention secondaire, que ce soit sur des domaines de traitement antithrombotique, anti-inflammatoire ou hypolipémiant. Parmi les hypolipémiants, la classe des PCSK9 mérite sa place en prévention secondaire.

J'ai voulu représenter le parcours de soin d'un patient hospitalisé pour un syndrome coronarien aigu, c'est-à-dire un infarctus du myocarde ou un angor instable. Un patient hospitalisé, au

moment de sa sortie, on lui préconise des règles hygiéno-diététiques, qui sont la base de la prise en charge thérapeutique, associées à une forte dose de statine. L'objectif est de réduire le LDL-cholestérol en dessous de 0,7 gramme par litre, ou au moins de 50 % par rapport au LDL de départ. Cela est dicté par les recommandations de la société européenne de cardiologie avec un niveau de recommandation qui est le plus élevé puisque c'est un niveau IA. Les patients sont ensuite réévalués en pratique avec un délai de un à trois mois avec une réévaluation clinique et biologique, notamment avec un bilan lipidique.

Au cours de cette réévaluation, l'objectif du cardiologue clinicien est de renforcer les règles hygiéno-diététiques, d'essayer d'augmenter les doses de statine si c'est possible et, si le patient n'est pas aux objectifs, d'ajouter l'ézétimibe permettant de réduire le LDL-cholestérol de 20 %. Le niveau de recommandation est plus faible dans la mesure où il y a moins d'essais cliniques qui valident cette stratégie, mais c'est fait en pratique. Une fois que le patient est réévalué quelques semaines ou mois après, nous sommes dans deux situations. La situation principale : 60 % des patients sont aux objectifs. Il faut continuer à les éduquer à ce qu'ils prennent leurs médicaments. Dans 40 % des cas, ils n'auront pas le LDL souhaité, ils auront un LDL qui sera au-dessus de 0,70 gramme par litre.

Dans cette population-là, le niveau de LDL-cholestérol est assez hétérogène. Si nous regardons dans la littérature, le pourcentage de patients qui ont un LDL-cholestérol au-delà d'un gramme, qui nous intéresse aujourd'hui, ça représente un peu plus de 10 %.

Comment cibler les patients à très haut risque cardiovasculaire ? Il existe des scores de hauts risques proposés et publiés dans la littérature. En pratique, il n'y en a aucun qui est parfait, parce qu'il n'y en a aucun qui prend à la fois les données cliniques, biologiques, anatomiques. En pratique, ce n'est jamais réalisé, bien que les recommandations les préconisent.

Il y a une façon simple d'évaluer les patients à haut risque, c'est le niveau de LDL-cholestérol. Cela a d'autant plus de sens que l'on est dans une prise en charge de la dyslipidémie. J'attire votre attention sur les résultats d'Odyssey Outcomes chez les patients qui n'ont pas reçu les médicaments, dans le groupe placebo. Quand on regarde les patients qui ont un LDL-cholestérol au-delà d'un gramme, on s'aperçoit qu'en termes d'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs, ils sont 60 % de plus de faire un événement par rapport aux autres patients. Cela a un sens cliniquement d'utiliser ce seuil de LDL pour déterminer les patients les plus à hauts risques

cardiovasculaires.

Il faut se poser deux questions : pourquoi sélectionner des patients éligibles à l'alirocumab et pourquoi choisir un LDL au-delà de un gramme ? À mon avis, pour trois raisons. La première, c'est que l'alirocumab est une molécule qui coûte cher. On est dans un contexte médicoéconomique qui fait que l'on ne pourra pas proposer cette molécule à tous les patients. Il va donc falloir sélectionner les patients pour lesquels la molécule apporte le plus de bénéfice. En prévention secondaire, on sait que plus les malades sont à haut risque, plus, en termes de valeur absolue, nous avons un effet du produit. À mon avis, c'est un point important.

Deuxièmement, le LDL est une façon simple, et fait en pratique quotidiennement de pouvoir évaluer les patients à haut risque. C'est un moyen plus efficace que d'utiliser les scores de haut risque qui ne sont pas du tout pratiqués.

Enfin, en tant que clinicien, quand je vois les résultats du sous-groupe avec une réduction en termes de valeur absolue de plus de 3 %, avec des résultats homogènes dans l'ensemble des résultats, des différents critères présentés, je trouve que cela fait sens. Je pense que c'est un vrai bénéfice pour les patients à très haut risque d'avoir cette thérapeutique.

Si je résume les besoins et bénéfices de l'alirocumab chez les patients avec un antécédent de syndrome coronarien aigu récent et un LDL au-delà d'un gramme, il y a un vrai besoin médical important sur la prévention secondaire à long terme. Aujourd'hui, pour les patients à dose maximale de statine tolérée et avec de l'ézétimibe, nous n'avons pas d'alternative thérapeutique pour réduire le LDL-cholestérol. En termes de résultat, les résultats de cette sous-population, population présélectionnée, il y a une réduction absolue importante sur l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs.

M^{me} LANSAC (Sanofi). - Pour conclure, compte tenu de la quantité d'effets démontrés chez ces patients ayant un antécédent récent de SCA et un taux de LCL-cholestérol supérieur ou égal à 1 g/L malgré un traitement hypolipémiant optimisé, compte tenu du besoin médical insuffisamment couvert pour les patients à très haut risque, je fais référence à la doctrine de la Commission qu'une ASMR mineure valorise un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant et qu'elle traduit une démonstration et/ou une quantité d'effets non optimale au vu du contexte médical, nous sollicitons une ASMR de niveau IV dans cette sous-population à risque, qui bénéficiera le plus de Praluent.

Ce sont les patients avec un SCA récent et un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1 g/L, qui ne sont pas contrôlés, malgré un traitement hypolipémiant optimisé. Ceci correspond à une population cible de remboursement de 11 700 patients par an au maximum.

Merci de votre attention. Nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions éventuelles.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Le seuil d'un gramme par litre, on comprend l'intérêt. Le bénéfice sera plus important sur des patients sévères. Mais cela ne correspond pas au seuil reconnu actuellement. Il n'y a pas tellement de justification de placer ce seuil à un gramme par litre.

M. le D^r PUYMIRAT, pour Sanofi.- Les recommandations de la société européenne de cardiologie ont utilisé ce seuil pendant longtemps, comme étant le seuil de référence dans le cadre de la prévention secondaire et le seuil à atteindre, en dessous d'un gramme pour ces patients. Cela a été changé assez récemment avec un seuil à 0,7 sans que l'on sache pourquoi. Il n'y a pas d'études ou de données spécifiques qui le définissent à 0,7.

Finalement, aujourd'hui, quand on discute entre praticiens, le 1 gramme reste dans la tête de tout le monde en termes de valeur pour laquelle on estime que les patients sont à très haut risque. Ce 1 gramme a un vrai sens et fait référence aux recommandations pendant très longtemps de cette société européenne.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans l'étude, le seuil était de 0,7, pour l'inclusion.

M. le D^r SOURDILLE (Sanofi). Oui, vous avez raison. Comme le Docteur Puymirat l'a indiqué, les recommandations en prévention secondaire étaient à 0,7, donc c'était légitime. Ensuite, il y a deux points. Par rapport aux remarques de la Commission de transparence sur l'effet du risque absolu, il était important de présenter pour nous les résultats où le bénéfice était le plus important.

Par ailleurs, pour tous les nouveaux essais de prévention cardiovasculaire des agents hypolipémiants qui sont en cours, et il y en a au moins trois, le critère d'inclusion est exclusivement au-dessus d'un gramme par litre, puisque c'est là que le bénéfice est le plus important. C'est clair d'après les données de la littérature et d'Odyssey Outcomes.

M. le P^r DAUBERT.- Je voudrais faire quelques remarques et poser des questions sur la présentation.

D'abord, sur le seuil de cholestérol LDL à un gramme par litre, vous décrivez ici une population qui est cliniquement très pertinente. Le problème est de savoir si la pertinence clinique est appuyée,

supportée par les preuves.

Dans l'analyse de sous-groupe préspecifié, présentée tout à l'heure, vous n'aviez pas prévu deux strates, moins et plus d'un gramme, mais trois : plus d'un gramme, 0,81 gramme et moins de 0,80. Les résultats sont paradoxaux entre ces trois strates. Si l'efficacité clinique est indiscutablement très importante chez les plus d'un gramme, elle est curieusement nulle, inexistante dans la strate 0,81 g et presque significative dans celle de moins de 0,80. Il y a une certaine incohérence qui se traduit d'ailleurs par un « p » pour « interaction » qui n'est pas significatif pour cette comparaison à trois strates.

Vous nous proposez aujourd'hui, une comparaison à deux strates. Pouvons-nous l'accepter sur le plan méthodologique comme telle ? Ou est-ce qu'il faut considérer qu'il s'agit d'une analyse exploratoire post hoc ? C'est une question de méthodologie, de transformation des données initiales.

Le deuxième point, c'est que nous savons que les taux plasmatiques de lipide diminuent spontanément à la suite de syndrome coronaire aigu, avant de remonter progressivement sur quelques semaines, indépendamment de toute intervention thérapeutique sur les lipides.

Je voulais savoir si le délai entre l'inclusion des patients et le taux de cholestérol LDL dans les différentes strates étaient différents. S'il y avait une différence, si un taux relativement élevé résiduel de cholestérol supérieur à 1 g/L pouvait correspondre à un délai d'inclusion plus long. Donc, il pouvait influencer les événements secondaires.

Je voudrais vous poser une question sur la mortalité globale. C'était la grande différence d'Odissey par rapport à l'étude comparative, il y avait un effet apparent sur la mortalité globale. Ceci dit, cet effet avait été contesté, d'abord, parce que la mortalité globale était hiérarchisée en dernière position dans votre plan d'analyse finale alors que curieusement, votre plan d'analyse initiale l'avait positionnée assez haut. J'aimerais que vous nous expliquiez pourquoi il y a eu cette transformation en cours d'étude et pourquoi c'est devenu le dernier critère parmi les critères secondaires.

L'autre élément qui avait fait contester l'effet sur la mortalité globale, c'est qu'elle était la combinaison d'un effet non significatif sur la mortalité cardiovasculaire, ce qui était attendu dans l'étude, et d'un effet non significatif sur la mortalité cardiovasculaire. Si j'ai lu la dernière diapositive, chez les plus de 1 g/L, il semble qu'il y a un effet amplifié sur la mortalité globale, mais

que cette fois, il y a un effet statistiquement significatif sur la mortalité coronaire, qui était l'élément de votre critère commun. On ne va pas parler de mortalité cardiovasculaire, puisque la majorité de la mortalité dans ce type d'essai est coronarienne. La mortalité non cardiovasculaire, l'inconnue sur la mortalité cardiovasculaire, n'apparaissait plus.

Voilà mes points d'interrogation et les questions auxquelles j'aimerais que vous répondiez pour me convaincre.

M. le D^r SOURDILLE (Sanofi). - Je vous remercie. Pour répondre aux différentes questions, je propose de remonter sur la slide de tout à l'heure. Sur la première remarque, tout à fait juste, sur l'effet que l'on observe dans les trois sous-groupes, la première chose que je tiens à clarifier, c'est que la demande du laboratoire est sur l'ensemble de ce qui a été préspecifié. On montre ce qui a été préspecifié sur les trois sous-groupes. Comme le bénéfice est le plus important au-dessus d'un gramme, la demande est au-dessus d'un gramme. Ce n'est pas une transformation d'un gramme *versus* la combinaison des deux sous-groupes au-dessous d'un gramme. Dans ce cas-là, cela ne serait plus près spécifié, mais post hoc. Une analyse post hoc a été faite quand on prenait juste un gramme et en dessous d'un gramme, et dans ce cas-là, l'interaction sur les risques relatifs est significative.

Pour répondre plus précisément à la question sur pourquoi on observe cet effet entre 0,8 et un gramme, j'attire votre attention sur le risque des patients dans le groupe placebo, le risque cardiovasculaire.

Nous observons que le risque cardiovasculaire dans les deux strates en dessous d'un gramme dans le groupe placebo est similaire. 9,5 % sur la durée moyenne de l'étude. Et c'est simplement au-dessus d'un gramme que l'on observe une majoration des événements. C'est la première chose à observer.

Deuxièmement, si l'on observe les résultats et les intervalles de confiance sur les deux sous-groupes en dessous d'un gramme, on voit que les intervalles de confiance se regroupent largement. Les résultats sont relativement similaires en dessous d'un gramme. Il est difficile d'interpréter une différence entre le groupe entre 80 et 100 et celui inférieur à 80, comme sur la slide.

Enfin, vous avez parlé de l'interaction p value de 0,09. Si on s'en tient au critère strict de 0,05, effectivement, ce n'est pas significatif. Ensuite, il y a des débats au point de vue de la communauté

statistique, je n'y reviens pas. Mais pour la réduction du risque absolu de 3,4 %, l'interaction devient significative à 0,001. Cela permet de conclure d'un point de vue du risque absolu et du bénéfice absolu à une supériorité de l'effet du sous-groupe au-dessus d'un gramme par rapport aux deux autres sous-groupes.

Le deuxième point important sur s'il peut y avoir des critères sur les caractéristiques des patients qui peuvent expliquer au niveau du délai d'inclusion que des patients aient un taux de LDL au-dessus d'un gramme, je peux répondre que nous avons regardé au moment de l'analyse l'ensemble des caractéristiques patients pour les sous-groupes au-dessus d'un gramme par rapport au sous-groupe en dessous d'un gramme. On voit des caractéristiques patients sur l'ensemble des critères, et je parle de plus de 30 critères qui sont vraiment similaires et très balancés, y compris au niveau du traitement de fond par statine, où nous avons une population au-dessus d'un gramme qui est très bien traitée, avec 82 % des patients qui sont sous statine de haute intensité, donc bien traités.

Sur la mortalité globale, vous avez parfaitement décrit le plan d'analyse statistique et hiérarchique. Je n'y reviens pas. Vous avez demandé pourquoi cela a été changé, l'ordre hiérarchique, à savoir si je comprends bien la mortalité toute cause repassée en dessous de la mortalité coronaire et cardiovasculaire. Je m'en souviens, parce que j'en faisais partie, avec le comité de pilotage de l'étude, il y a eu beaucoup de discussions. Il a été décidé de la replacer en dessous. Pourquoi ? Je pense qu'il est légitime, quand on parle d'un traitement hypolipémiant, de s'attendre d'abord à une réduction de la mortalité coronaire et cardiovasculaire avant de s'attendre à une réduction de la mortalité toute cause.

Ensuite, on peut voir cela d'une autre façon, de se dire que, puisqu'il y a plus d'événements sur la mortalité toute cause, il y a plus de puissance pour montrer quelque chose. Cela s'est peut-être passé dans l'étude.

J'ai parlé des nouvelles études en cours de prévention cardiovasculaire, avec d'autres agents hypolipémiants, elles ont gardé la même hiérarchie que celle d'Odyssey Outcomes, à savoir la mortalité cardiovasculaire avant la mortalité toute cause.

Enfin, sur votre point, je vais la parole au docteur Puymirat s'il veut rajouter quelque chose, vous l'avez noté, effectivement, au-dessus d'un gramme par litre, l'ensemble des critères a un intervalle de confiance qui ne recoupe pas 1. C'est le cas pour tous les critères de mortalité : mortalité toute

cause, cardiovasculaire et coronaire. Effectivement, une fois l'effet amplifié, la puissance est supérieure et l'on ne se retrouve pas avec des intervalles de confiance qui se recoupent. Merci pour votre attention.

M. le D^r PUYMIRAT, pour Sanofi.- Je voudrais rajouter deux points. Le premier, c'est sur les résultats de l'étude. Effectivement, il y a des limitations méthodologiques qui font qu'avec l'analyse, on ne peut pas regarder la mortalité. Mais en tant que clinicien, ce qui m'interpelle, c'est de voir que tout va dans le même sens. Cela fait sens, même si l'on n'utilise pas la mortalité comme argument pour défendre la molécule. Mais que l'ensemble aille dans le même sens, c'est un point important.

Pour moi, si à l'inverse, on avait eu plus de mort chez les patients qui avaient été traités par alirocumab, bien qu'il n'y ait pas de côté significatif et que cela soit purement numérique, ma réaction en tant que prescripteur n'aurait pas été du tout la même. J'aurais été inquiet de prescrire ces médicaments avec cette petite interrogation et avec cet effet homogène.

Le deuxième point que je voudrais ajouter, qui est un peu une critique de ces essais cardiovasculaires, c'est que l'on se focalise uniquement sur le premier événement cardiovasculaire. On a un résultat impressionnant de plus de 3 % en valeur absolue, mais cela ne prend pas en compte les événements répétés. Si on prend les événements cumulés, parce qu'un patient qui fait un AVC ou un infarctus peut refaire d'autres événements, l'effet est amplifié avec un effet encore plus important. C'est important à souligner.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour vos réponses précises. Nous allons délibérer entre nous.

M. le D^r SEBBAH.- Vous avez évoqué l'éducation thérapeutique, je pense, vis-à-vis des facteurs de risque. Comment vous exprimer ma pensée ? Est-ce qu'avec ce médicament, la réduction du LDL est due au médicament ou est-elle secondaire au respect de l'arrêt du tabac, de la réduction de l'obésité, de tous les facteurs de risque ? Est-ce que cela a été pris en compte ? Est-ce qu'avant de donner ce type de médicament pour obtenir les taux de LDL préconisés, que vous voulez faire respecter, il y a eu une réflexion sur cela ? Le médicament prescrit a-t-il été prescrit après les éléments de prise en compte des facteurs de risque et de respect par le patient de la nécessité de réduire le facteur de risque ?

M. le D^r SOURDILLE (Sanofi).- Pour répondre à la question, oui. Les patients sont traités. Je vais parler du traitement hypolipémiant. Il y a une période de running pour s'assurer qu'ils sont tous

traités par la statine à la dose maximale tolérée. C'est la première chose. Ce sont des patients, généralement, pour lesquels les règles hygiéno-diététiques et les contrôles de facteur de risque sont maximisés.

Ensuite, quoiqu'il arrive, ce sont des patients randomisés entre le placebo et l'alirocumab. Le contrôle continu des facteurs de risque intervient dans les deux bras. Il n'y a aucun risque que, par exemple, un contrôle du tabac affecte plus un bras qu'un autre. L'effet est randomisé, les patients sont stratifiés pour qu'il n'y ait aucun biais méthodologique et que l'on n'ait pas un contrôle d'un facteur de risque par rapport à l'autre qui biaise les résultats de l'étude.

M. le D^r PUYMIRAT, pour Sanofi. - Je voudrais apporter un commentaire purement clinique. Dans le parcours de soin tel qu'il est actuellement, et c'est ce que j'ai essayé de représenter avec les diapositives, le plus important, c'est d'axer sur les règles hygiéno-diététiques. C'est le point de départ de tout traitement. On ne peut pas envisager de mettre des statines, de l'ézétimibe ou de l'alirocumab si ce point n'est pas respecté. L'éducation des patients est cruciale pour les patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu.

Pour vous donner mon expérience, aujourd'hui, les durées de séjour sont de plus en plus courtes quand on fait un infarctus du myocarde, de l'ordre de trois jours en moyenne. On ne peut pas s'en satisfaire. Les patients sortent avec une entrée dans une maladie coronaire qu'ils ne connaissent pas avec cinq ou six médicaments. Ils sont complètement perdus. Sans réadaptation cardiovasculaire derrière, on ne travaille pas correctement.

On a la chance à l'hôpital Pompidou de travailler avec l'hôpital Corentin Celton. Nos patients leur sont adressés pour faire de la rééducation. Ils vont avoir deux volets : un volet qui va être de l'éducation. On va leur expliquer par atelier, par groupe de patients, comment marchent les molécules et les médicaments, pourquoi il faut les prendre. Les ateliers sont adaptés à leur profil : sevrage du tabac, gestion du stress, gestion du diabète adaptée en fonction du profil du patient, avec une réadaptation physique. C'est le point de départ qui est pour moi crucial. C'est pourquoi j'ai marqué qu'il fallait renforcer les règles hygiéno-diététiques. Avec une telle pathologie, par expérience, on sait que les gens font attention au cours du premier mois, parce qu'ils ont peur que cela recommence. Puis, progressivement, la motivation peut diminuer. Il faut absolument renforcer ces règles hygiéno-diététiques. Les traitements, les statines, l'ézétimibe et le reste ne viennent qu'en plus, si l'objectif n'est pas atteint.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes d'accord. Merci beaucoup.

(Les représentants de Sanofi quittent la séance.)

Par rapport à la dernière présentation, c'était le seuil d'un gramme qui m'avait non pas contrarié, mais surpris. J'ai aimé les questions précises avec les réponses formulées. Tu veux ajouter quelque chose ?

M. le P^r DAUBERT.- Non, sinon que j'étais rapporteur sur ce dossier, mais absent sur le jour de la discussion. C'était une période d'absence prolongée. C'est toujours ennuyeux de revenir en arrière, mais ma position à l'époque, c'était un SMR important et un ASMR V qui me semblait justifié par le fait que par rapport au produit, le Repatha, qui avait été évalué par l'étude Fourier et qui avait eu un ASMR V, le Praluent concernait une population beaucoup plus ciblée et limitée, les syndromes coronaires aigus, et non pas toute la maladie athéroscléreuse. Il y avait l'effet contesté et contestable sur la mortalité, les morts sont les morts. Donc cela a une certaine signification.

Puis, ce qu'ils ont apporté aujourd'hui, certes, nous sommes sans doute dans une étude exploratoire, mais quand même directement inspirée de l'analyse préspecifiée de sous-groupes, a pour moi une vraie pertinence clinique. Mais nous sortons du critère d'inclusion initiale qui était de plus de 0,5.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons traduit fidèlement tes propos. Ton compte rendu était extrêmement précis.

Ce qui nous avait un peu déçus, c'était l'absence de significativité de la diminution de la mortalité globale. C'est clair, et tu l'as souligné. Cela reste un essai lourd et intéressant. C'est clair.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ce que je trouve le plus gênant dans l'étude, c'est que je ne sais toujours pas si c'est mieux, moins bien ou pareil que l'association statine/ézétimibe. Je sais bien que l'argument est que l'effet de l'ézétimibe sur la morbidité n'était pas démontré lorsque l'essai a été mis en route. Mais l'effet hypocholestérolémiant de l'ézétimibe avait été démontré depuis très longtemps. Actuellement, nous ne savons pas ce que cela fait par rapport à cette association, et je trouve cela excessivement gênant.

En outre, si j'ai bien lu le DP, seuls 27 % des patients répondaient réellement au critère d'inclusion avec une statine aux doses maximum tolérées. Ce n'était pas beaucoup. Nous aurons du mal à faire une différence par rapport aux autres concurrents.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un peu ce qui nous avait guidés.

M. le P^r DAUBERT.- Concernant l'ézétimibe, c'est un problème. Ceci dit, elle diminue le cholestérol LDL de 10 mg en moyenne. C'est un effet très faible. L'effet sur la morbidité est limité dans l'étude Jupiter. Dans ces études sur les anti-PCSK9, l'ézétimibe était prescrit respectivement dans 4 % des patients dans l'étude Fourier et 5 % dans Odissey, c'est-à-dire pratiquement pas.

M. le D^r ROSENHEIM.- Dans l'étude sur l'ézétimibe, les résultats étaient comparables à ceux de la mortalité.

M. le P^r DAUBERT.- Non, mais nous allons rechercher ensemble.

M. LE PRÉSIDENT.- L'association ézétimibe/statine reste une association intéressante à laquelle il aurait été intéressant de se comparer.

M. le P^r DAUBERT.- Oui, mais c'est considéré aujourd'hui comme un traitement hypolipémiant mineur.

M. LE PRÉSIDENT.- Mais l'association n'est pas mineure.

M. le P^r DAUBERT.- L'association, non. Mais c'est essentiellement la statine, beaucoup plus que l'ézétimibe, qui est responsable de l'effet.

[REDACTED], pour la HAS.- Je voulais revenir sur un point. 89 % des patients étaient traités à des doses maximales tolérées, mais 27 % avaient la dose maximale du RCP.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelqu'un veut-il ajouter quelque chose ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Mathilde, vous pouvez rappeler ce qu'a eu Repatha ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Repatha, c'était dans une indication un peu plus large, puisque là, ce n'est que dans la maladie cardiovasculaire athérosclérose avec antécédent de SCA récent. Repatha, c'était dans la maladie cardiovasculaire athérosclérose établie par un antécédent d'infarctus du myocarde, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique, également appréhension secondaire. Vous aviez conclu à un SMR important dans un champ restreint aux patients inclus dans l'étude Fourier. Vous aviez conclu à une ASMR de niveau V avec un argumentaire qui était quelque part assez similaire, c'est-à-dire la démonstration d'une réduction des paramètres biologiques de taux de LDL-c et de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires avec une quantité jugée faible, une différence absolue de 1,43 et l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale, notamment.

M. le D^r BLONDON.- Si je comprends bien, la demande du laboratoire, c'est de scinder un sous-groupe particulier, qui est celui des taux de HDL supérieurs à un gramme. Ce n'est pas en

population globale. Cela revient à la discussion que l'on a eue pour le dossier précédent, ou est-ce que je me trompe ?

M. LE PRÉSIDENT.- Tu ne te trompes pas beaucoup. Ils veulent restreindre à la population un gramme, donc sur un sous-groupe post hoc. Dans l'inclusion des patients, c'était 0,7.

M. le D^r ROSENHEIM.- Y avait-il une stratification sur le niveau de cholestérol ?

██████████, pour la HAS.- Non, c'était un sous-groupe. Les trois groupes étaient préspecifiés, mais il n'y avait pas de correction. Toutes les analyses qui vous ont été montrées, c'était supérieur à 1 versus inférieur à 1. C'étaient des analyses post hoc.

M. LE PRÉSIDENT.- Des questions complémentaires ?

(Réponse négative)

Il faut voter sur l'ASMR, compte tenu de tout ce que nous venons de voir. Nous avons voté pour un ASMR V et le laboratoire demande un ASMR IV chez les patients avec un LDL supérieur à un gramme et dans l'indication rappelée, syndrome coronarien, etc. Mais là, chez les patients ayant un taux de LDL supérieur à un gramme. Qui est pour un ASMR IV ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 3 voix

ASMR V : 14 voix

Maintenant, on vous projette les modifications souhaitées par le laboratoire pour donner votre avis. Nous les avons vues, bien évidemment, en bureau.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'ASMR est maintenue au niveau V dans le périmètre du remboursement qui avait un SMR important. ██████████ va le présenter.

██████████, pour la HAS.- Sur le libellé du SMR actuel, c'est un SMR important chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérose établie par un antécédent de SCA récent et qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée sur une durée médiane de traitement inférieure à trois ans. Le laboratoire souhaite supprimer la partie rouge du libellé actuel, qui est déjà mentionnée dans les critères de l'ASMR, dans les justifications de l'ASMR, et également mentionnée dans la place dans la stratégie thérapeutique.

Le bureau était plutôt d'accord à supprimer cette phrase du libellé du SMR et de la maintenir dans la place dans la stratégie thérapeutique.

M. LE PRÉSIDENT.- On le fait habituellement.

M. le P^r NIAUDET.- C'est 0,7, et non pas 1 ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Votre vote était dans les critères d'inclusion de l'étude qui était de 0,7.

M. LE PRÉSIDENT.- OK.

[REDACTED], **pour la HAS.-** La seconde observation concerne l'ASMR, le deuxième point de l'ASMR, consistant à dire la faible quantité d'effets observés sur le critère de jugement principal, différence absolue de 1,6 %, et sur les différents critères de jugement secondaires hiérarchisés. Le laboratoire souhaitait remplacer ce petit paragraphe pour uniquement mentionner un seul des critères hiérarchisés et ainsi mentionner la faible quantité d'effets observés sur le critère combinant la mortalité toute cause, les IDM non fatals et les AVC non fatals, avec une différence absolue de 1,6 %.

Le bureau souhaitait maintenir le libellé initial et ne pas uniquement mentionner ce critère, qui était le sixième ou cinquième critère hiérarchisé.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est cela. C'est en raison du fait que l'on précise le critère de jugement principal. D'accord.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Le dernier concerne les comparateurs. Aujourd'hui, dans l'avis provisoire, Repatha était considéré comme le comparateur cliniquement pertinent de Praluent chez les patients ayant un SCA important, avec un SCA récent et un taux de LDL non contrôlé. Le laboratoire souhaite scinder en deux la sous-population de SCA, puisqu'il comprend les infarctus du myocarde et l'angor instable. Ils souhaitent dire que Repatha est un comparateur cliniquement pertinent uniquement chez les sous-populations de patients avec infarctus du myocarde et qu'il n'existe à l'heure actuelle pas de comparateur cliniquement pertinent chez ceux qui ont un angor instable. C'est assez correct.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait correct. Nous acceptons.

C'était la dernière remarque ?

[REDACTED], **pour la HAS.-** Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous adoptons sur table, si vous êtes d'accord, puisqu'il n'y a pas eu de remarques particulières.

Merci.