



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 octobre 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. EVKEEZA (Inscription) - Examen

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à EVKEEZA.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription d'EVKEEZA, à base d'évinacumab, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Son indication est le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapeutiques réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité.

L'évinacumab est un nouvel anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie spécifiquement à l'angiopoïétine like 3 (ANGPTL3) et qui l'inhibe. Monsieur Daubert vous réexpliquera plus précisément le mécanisme d'action. L'AMM est une AMM centralisée obtenue en 2021 sous circonstances exceptionnelles par manque de données au long terme. L'EMA a fait une demande d'étude PASS dans ce contexte. Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier avec une prescription initiale et un renouvellement réservé aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition ou médecine interne.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important dans l'AMM et une ASMR de niveau III dans la prise en charge des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Le laboratoire ne revendique pas d'ISP. À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de son étude pivot ELIPSE-HoFH, une étude de phase 3 de supériorité multicentrique, randomisée en groupes parallèles qui comportait une phase en double aveugle de 24 semaines versus placebo, et une phase en ouvert de 24 semaines au cours de laquelle tous les patients recevaient l'évinacumab.

Cette étude a permis de démontrer l'efficacité de cette molécule avec une différence statistiquement significative sur le taux de LDL de 49 % et aussi sur les critères secondaires hiérarchisés jusqu'au sixième, qui comportait les autres paramètres lipidiques. Monsieur Daubert reviendra également dessus avec plus de précision.

Le laboratoire a aussi déposé une étude de tolérance, l'étude OLE. À ce stade, il s'agit d'une analyse intermédiaire car le CSR n'est pas finalisé à ce jour. C'est donc une étude de phase 3 non comparative qui a permis d'étudier la tolérance à long terme plus précisément.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à Monsieur Daubert et à Monsieur Mercier. Je leur laisse la parole.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Merci. Je dois dire que j'ai trouvé ce dossier très intéressant et je sais que Jean-Christophe aussi, si bien que nous avons décidé de faire une présentation commune. Je débute et Jean-Christophe prendra la suite.

Pour rappel, les hypercholestérolémies familiales sont des maladies métaboliques génétiques qui sont liées à des mutations bialléliques ou monoalléliques sur les gènes qui contrôlent la production, la structure ou la reconnaissance des LDL récepteurs. Les LDL récepteurs ont pour

rôle de capter le LDL-cholestérol et donc d'épurer le sang circulant. Les mutations ont pour conséquence une élévation du taux de LDL-cholestérol qui peut être majeure, jusqu'à plus de 10 grammes par litre dans les formes homozygotes, et bien sûr en conséquence, un athérome précoce et extensif.

Dans le dossier que nous avons à étudier, seules sont concernées les formes homozygotes, dont je rappelle brièvement les critères diagnostiques :

- un taux de LDL-C supérieur à 5 grammes par litre avant traitement ;
- la preuve génétique d'une mutation biallélique le plus souvent sur le gène LDLR ou d'une double mutation composite sur d'autres gènes.

À défaut de preuve génétique, un critère de substitution est accepté, à savoir la présence de xanthomes cutanés et/ou tendineux, à condition qu'ils soient apparus avant l'âge de 10 ans. Ces critères sont ceux qui ont été retenus pour l'inclusion dans l'étude ELITE que nous allons voir dans un instant.

Ainsi définie, l'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie très rare avec une prévalence récemment réévaluée aux alentours de 1 pour 200 000 individus. Elle est associée à un athérome précoce, extensif et sévère avec une distribution particulière puisqu'elle prédomine sur la racine de l'aorte avec les coronaires, les ostia et les troncs - mais aussi, particularité de cette maladie, la valve aortique. Dans les cohortes historiques, le premier événement clinique, presque toujours coronarien, survenait avant l'âge de 20 ans et le décès était la règle avant l'âge de 30 ans.

Des facteurs pronostiques ont pu être identifiés, essentiellement le taux de LDL-cholestérol avant et sous traitement.

Je rappelle les objectifs du traitement tels que définis dans les ESC Guidelines en 2019. En prévention primaire, c'est un LDL-cholestérol à moins de 1,35 gramme par litre chez l'enfant et 1 gramme par litre chez l'adulte, et en prévention secondaire, à moins de 0,70 gramme par litre.

Voilà pour les données historiques. Est-ce que le paysage a changé aujourd'hui avec les traitements modernes ? La réponse est oui, comme l'illustre ce registre international qui a été publié dans le Lancet en début de cette année. Parmi les 400 patients qui vivaient dans des pays à niveau de vie élevé et qui avaient pu bénéficier des traitements adaptés, le plus souvent une polythérapie, finalement, 27 % avaient eu au moins un événement cardiovasculaire majeur pendant le suivi, avec un âge moyen de survenue de 37 ans. Il est à noter le taux élevé de valvulopathies aortiques, 29 %.

Au total, c'est une histoire naturelle qui a évolué dans un sens plutôt favorable avec les traitements modernes, mais cela reste néanmoins une pathologie sévère avec des besoins thérapeutiques qui sont imparfaitement satisfaits.

De quels traitements dispose-t-on aujourd'hui ? Voici la liste des médicaments ou classes de médicaments qui ont obtenu une AMM dans cette indication. Le premier constat, qui est très important, est que tous les produits dont le mécanisme d'action passe par les LDL récepteurs

sont peu actifs, en particulier en cas de mutation biallélique sur LDLR. C'est le cas des statines, qui n'abaissent en moyenne le LDL-cholestérol que de 20 %. C'est aussi le cas des anti-PCSK9 dont l'efficacité est plus que modeste, avec 15 % de réduction en moyenne. Pourtant, la commission de transparence avait accordé une ASMR IV à ce produit dans cette indication.

En fait, les médicaments qui réduisent significativement le LDL-cholestérol sont ceux qui empruntent une voie indépendante des LDL récepteurs. Il s'agit du mipomersen, mais qui a été récemment retiré du marché du fait de son hépatotoxicité, et du lomitapide ou LOJUXTA qui est un inhibiteur de la MTP. LOJUXTA baisse le LDL-cholestérol de 40 % en moyenne dans les essais contrôlés mais il a aussi une toxicité hépatique avec un haut risque de stéatose qui en limite l'emploi. De fait, il reste pratiquement inutilisé en France bien que la CT qui ait accordé un SMR important et une ASMR IV.

Lorsque l'empilement des médicaments n'a pas permis d'atteindre l'objectif biologique, reste le recours à la LDL-aphérèse qui demeure le traitement de référence mais au prix de contraintes extrêmement lourdes et d'un coût extrêmement élevé.

Nous en arrivons à notre produit, l'évinacumab, qui est un oligonucléotide anti-sens dirigé contre l'angiotensinogène like 3, une protéine qui bloque l'effet d'enzymes impliqués dans la dégradation et non pas la captation des lipides, en particulier la lipoprotéine lipase, la lipase endothéliale. Fait intéressant, cet anticorps a été développé suite aux résultats d'une vaste étude de population qui avait montré qu'une perte de fonction sur le gène codant pour l'angiotensinogène 3 était associée à de faibles taux de lipides circulants et à un risque réduit de maladie cardiovasculaire.

Le blocage de l'angiotensinogène 3 par l'évinacumab a deux effets principaux sur les lipides circulants : un effet hypotriglycéridémiant très puissant par un mécanisme bien élucidé et un effet hypocholestérolémiant tout aussi puissant, par un mécanisme un peu plus complexe.

Au total, il s'agit d'un mode d'action original qui est intéressant et totalement indépendant de la fonctionnalité des récepteurs LDL.

Le dossier d'inscription repose pour l'essentiel sur une étude de phase 3, l'étude ELIPSE HoFH. Nous l'avons vue et le chef de projet en a rappelé les principales caractéristiques. Les critères d'inclusion sont ceux rappelés en introduction tout à l'heure. Le traitement hypocholestérolémiant devait être optimisé et stable et comme dans tous les essais dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, le critère de jugement principal était le pourcentage de variation de LDL-C calculé entre l'inclusion et la 24^e semaine. Une liste de nombreux critères secondaires hiérarchisés était définie, pour la plupart biologiques, incluant aussi le besoin de LDL-aphérèse.

Je voudrais insister sur les particularités de la population d'essai, qui n'est pas tout à fait celle que l'on attendait parce que l'âge moyen est assez élevé, de près de 42 ans en moyenne. Une mutation biallélique sur LDLR était présente dans la moitié des cas. L'autre particularité importante est que 91 % des patients avaient une histoire de maladie coronarienne documentée. Il s'agissait donc principalement d'une population de prévention secondaire et non pas de prévention primaire comme nous aurions pu l'attendre.

Le traitement hypocholestérolémiant était particulièrement intensif avec une trithérapie ou plus dans les deux tiers des cas et une LDL-aphérèse chez 34 %. Les particularités de cette population expliquent pourquoi le taux de LDL-C à l'inclusion n'est finalement pas très élevé, à 2,55 grammes par litre en moyenne, avec une médiane de 2,02 grammes.

Voici les résultats pour le critère primaire. Le chef de projet l'a dit, la réduction moyenne du taux de LDL-C dans le bras évinacumab était de 47 % avec une différence interbras de 49 %. C'est l'efficacité biologique la plus importante qui a été vue pour tous les médicaments qui ont l'AMM actuellement.

Pour ne pas revenir sur les analyses de sous-groupes, j'indique dès à présent que le pourcentage de réduction de LDL-C était similaire chez les patients avec mutation hépatique sur LDLR et les patients sans autre mutation. C'est un point important. Il est confirmé que ce médicament agit indépendamment des récepteurs LDLR.

Je ne détaillerai pas les résultats sur les critères secondaires sinon pour signaler que la séquence hiérarchique s'interrompt sur le critère numéro 7, qui sont les critères d'éligibilité au LDL-aphérèse aux USA. Ces critères sont plus exigeants aux USA qu'en Europe où ils sont pourtant déjà assez sévères puisque c'est un LDL à plus de 3 grammes par litre en prévention primaire et plus de 2 grammes par litre en prévention secondaire. On voit que si les critères européens avaient été retenus, l'étude aurait pu démontrer qu'évinacumab réduisait le besoin de LDL-aphérèse, mais cette séquence hiérarchique particulière ne permet pas de l'affirmer.

Dans les limites d'un suivi court, de 24 semaines, la tolérance apparaît plutôt satisfaisante. 66 % des patients rapportaient au moins un effet indésirable dans le bras EVKEEZA versus 81 % dans le bras placebo. Deux événements indésirables graves sont survenus dans le bras évinacumab, un suicide et une myopathie aiguë, mais sans lien apparent avec le traitement. Il est à noter davantage de syndromes pseudo-grippaux et de rhinopharyngites dans le bras évinacumab que dans le bras placebo.

Nous partagerons la diapositive suivante avec Jean-Christophe, c'était nos propositions communes. Je pense que Jean-Christophe a des données très intéressantes à ajouter donc je lui laisse la parole.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Jean-Claude, ta clarté habituelle me simplifie vraiment énormément le travail. Bravo pour cette présentation extrêmement claire.

Je voulais insister sur trois points. Le premier point est que le mécanisme de ce nouvel anticorps monoclonal est tout à fait original et a été précédé d'un développement biologique puis d'un développement par trois phases, une phase 1, une phase 2 et une phase 3. Le développement de ce médicament est donc tout à fait remarquable.

Le deuxième point, c'est que nous n'avons à notre disposition que des critères biologiques, mais il y a quand même une publication très récente par ce qu'on appelle la Dutch Lipid Clinic qui se trouve à UMC Amsterdam Medical Center. C'est certes un tout petit papier, mais voilà deux enfants dont l'un a le diagnostic à quatre ans et l'autre à neuf ans, qui quelque part ont bien la confirmation sur évinacumab de LDL-cholestérol, mais au moins sur un patient une

réduction très significative de la plaque d'athérome. Quelque part, nous avons en perspective un effet potentiel fort, robuste, par rapport à un effet biologique.

Enfin, il faudrait être prudent quant à l'évolution de la tolérance long terme. Il y a deux mécanismes. La diminution du TRL procède d'une diminution de la lipolyse des tissus périphériques, mais aussi d'une action sur le foie. Il conviendrait donc d'être prudent sur une tolérance à long terme et notamment d'une hépatotoxicité sur le court terme. A 24 semaines, éventuellement 48 semaines avec l'étude ouverte, ce signal n'apparaît pas, mais il conviendrait d'être prudent.

Je comprends l'hésitation de la commission pour suivre nos recommandations, qui seraient un SMR important, pour lequel il n'y a pas de discussion, et une ASMR qui pourrait être placée à IV mais que nous avons mise à III en raison des comparateurs, bien que les comparateurs n'aient pas ce même mécanisme d'action indépendant du LDL-cholestérol et par le fait que le développement de ce médicament est totalement original, innovant, et a suivi un plan de développement tout à fait remarquable.

Enfin, il y a des études qui sont dans les tuyaux et dont je n'ai pris connaissance que récemment parce que je n'avais pas le projet d'avis et que j'étais parti à l'étranger. Je n'ai donc pas pu jeter un coup d'œil, mais il y a un plan de développement chez l'enfant.

On pourrait faire un parallélisme entre les médicaments modificateurs du canal chlore CFTR dans la mucoviscidose, où il y avait toutes ces étapes, phase 1, phase 2, phase 3, puis une phase 3 chez l'enfant de 6 à 12 ans, et ensuite chez les petits enfants. En effet, si l'hypercholestérolémie familiale homozygote n'est pas traitée rapidement, elle se complique de complications majeures.

Il y a dans la littérature une proposition d'une stratégie de diagnostic postnatal par des spot-tests et on pourrait imaginer que les différentes académies ou sociétés savantes d'hypercholestérolémie telles que celle en France puissent aboutir à recommander ce diagnostic postnatal ou ce dépistage postnatal.

En effet, pour les pédiatres qui ne connaissent pas l'hypercholestérolémie familiale d'une façon générale, c'est en fait une maladie à prévention pédiatrique pour éviter les complications à l'âge adulte. C'est parce qu'on a besoin de développer la transition enfant-adulte qu'il conviendrait d'avoir un regard complètement transversal sur cette maladie de l'enfant à l'adulte. Voilà ce que je souhaitais préciser.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Il y a une contribution de l'association ANHET.f.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui. Il s'agit de l'association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et lipoprotéine. Elle réunit 320 adhérents, mais ce sont en fait 253 foyers, avec les enfants. Elle est non agréée.

Comme vous l'imaginez, le fardeau de la maladie est important par la survenue des complications cardiaques. Ils parlent beaucoup des enfants, avec une rupture de scolarité, des difficultés pour trouver un emploi plus tard, une cessation d'activité. L'impact sur les aidants et la famille est bien entendu important. Les mesures d'hygiène alimentaire sont strictes, en

essayant de se rapprocher du régime méditerranéen, mais c'est insuffisant pour avoir une baisse du LDL-C.

Concernant les traitements actuels, ils citent les statines et l'ézétimibe, nous l'avons vu. Sur la prise en charge médicale, c'est souvent l'indication d'aphérèse, qu'ils citent à partir de cinq ans. C'est tous les quinze jours voire une fois par semaine et comme il y a peu de centres en France, le patient est souvent obligé de se déplacer sur plusieurs dizaines voire centaines de kilomètres. La séance dure plusieurs heures, donc c'est très contraignant et ils disent également coûteux pour l'assurance maladie.

Ils jugent les anti-PCSK9 peu efficace sur les patients homozygotes. Sur le lomitapide, ils ont peu de recul en fin de compte, parce qu'il y a un faible nombre de patients sous traitement dans leur association donc ils ont peu de retours. Ils citent les effets secondaires en disant que l'aphérèse est une alternative si les effets secondaires sont trop importants avec le lomitapide.

L'attente pour ce médicament est importante. Ils citent une hygiène alimentaire moins sévère même s'ils ont peu de retours puisqu'ils n'ont que quelques patients dans la phase 3. Les personnes concernées rapportent une amélioration de leur qualité de vie liée à l'efficacité du traitement. Ils citent le terme de « révolution » dans la vie des patients homozygotes avec une espérance de vie et une qualité de vie qui leur permettraient de ne plus être prisonniers de cette maladie.

Il y a une appréhension sur le mode d'administration. Ils disent qu'ils sont conscients du coût financier mais que c'est à mettre en corrélation avec le coût et les impacts des séances d'aphérèse tout le long de la vie. Ils ont la crainte que le médicament ne soit pas remboursé, ce qui induirait une vraie déception au regard du bénéfice pour les patients qui le connaissent.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je peux ajouter que dans la discussion de l'ASMR, il conviendrait de discuter l'ISP parce qu'on voit très clairement, et c'est ce que tu viens de dire, que quelque part on attend de ce médicament innovant, dans le périmètre des rares hypercholestérolémies familiales homozygotes, le fait que cela réduise — ce qui n'est pas démontré mais suggéré — les aphérèses qui sont coûteuses et qui altèrent la qualité de la vie.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- J'ai oublié de dire qu'ils estiment qu'il y a 65 personnes en France qui seraient concernées.

Pierre Cochat, Président.- En effet, cela peut se discuter.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Après la discussion de ce matin, nous pouvons peut-être essayer de restreindre le périmètre justement pour qu'il n'y ait pas de dérapage par la suite sur l'hypercholestérolémie hétérozygote, qui est beaucoup plus accessible à d'autres moyens thérapeutiques. Là, c'est vraiment un traitement spécifique et efficace de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe, je suis d'accord avec toi pour l'ISP et nous aurions pu le discuter, mais ils ne le demandent pas.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Voilà un exemple.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Si je peux ajouter quelque chose sur les aphérèses, il n'y a que quinze centres autorisés en France, ce qui souligne les difficultés majeures de ce traitement. Pour l'Ouest de la France, il n'y a que Rennes donc les patients de Brest sont obligés de venir à Rennes, et ainsi de suite, ce qui est extrêmement compliqué et très différent d'une dialyse conventionnelle.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais pour l'avoir vécu, les autorisations de LDL-aphérèses sont relativement faciles à obtenir. C'est plus la gestion locale des équipes soignantes et du matériel, mais je pense qu'obtenir l'autorisation n'est pas le problème le plus important.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui, mais enfin c'est un paradoxe.

Pierre Cochat, Président.- Je suis tout à fait d'accord. Nous passons aux questions Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai un avis un peu plus mesuré par rapport à l'enthousiasme débordant de mes deux amis, pour plusieurs raisons. Après la présentation de Jean-Claude, j'ai bien compris que la population de l'étude n'était pas tout à fait celle que nous aurions pu attendre parce qu'ils sont beaucoup plus vieux. On s'étonne d'ailleurs qu'ils soient toujours vivants à cet âge. Comment peut-on expliquer cela ?

Deuxièmement, c'est un critère biologique et pas un critère clinique. Quand on reprend les guidelines que nous a présentées Jean-Claude au début, en prévention secondaire on doit avoir une LDL-cholestérol inférieure à 0,7. Or, là, ils partaient à 2,55, déjà pas mal optimisés, et si on baisse de 40 % on se retrouve à 1,55. Y a-t-il un vrai bénéfice clinique quand on est encore à deux fois l'objectif à atteindre en tenant compte des recommandations ?

Jean-Claude, la question est pour toi. Y a-t-il une véritable corrélation quand on va passer de 2,55 à 1,55, en termes d'événements cardiovasculaires ? Certes, cela fait baisser, mais je ne sais pas si un jour nous aurons le bénéfice clinique, peut-être que la cohorte en parle mais je n'ai pas eu le temps de le regarder sur la cohorte du Lancet. Indépendamment du taux, avons-nous un vrai bénéfice clinique ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il est évident que passer de 5 grammes par litre à 1 gramme par litre est plus compliqué que de passer de 2,55 grammes à 1 gramme par litre. Ceci dit, cela correspond à une population tout à fait réelle. C'est bien une population qui a une hypercholestérolémie homozygote avec la preuve génétique. Il y a donc des arguments solides.

Ce sont des patients qui ont effectivement un âge plus âgé que celui auquel nous nous attendions mais cela montre aussi que les patients, grâce à l'accumulation des traitements actuels, vivent plus longtemps, mais ils vivent aussi plus longtemps avec des complications, des maladies et un athérome qui s'est développé. 91 % de ces patients avaient effectivement une maladie coronarienne authentique.

Au départ, je m'attendais à avoir plutôt des patients plus jeunes en prévention primaire. Là, c'est une population de patients plus âgés en prévention secondaire, mais ce sont bien des hypercholestérolémies homozygotes.

Quant à la relation entre le LDL-C et le risque cardiovasculaire, le risque d'événement majeur, elle est bien établie. Elle est établie sur les données de registres et de cohortes mais qui sont parfaitement concordantes. Il y a en particulier une cohorte anglaise et sud-africaine, suivie depuis plus de 25 ans, avec des résultats qui sont solides, et qui montre que par quartile de taux de LDL-C initial, le pronostic est tout à fait différent et que la variation en termes de mortalité est quasi linéaire. Cela a été retrouvé aussi dans le registre international qui vient d'être publié dans le Lancet, où l'on trouve la même relation.

Pour moi, ces résultats sont solides et indiquent un véritable bénéfice pour ces patients. Bien sûr, c'est une maladie qui reste évolutive. Même si on arrive à descendre à l'objectif souhaité de LDL, on ne va pas bloquer complètement le processus. L'athérome est un processus évolutif à partir du moment où il est lancé mais on peut considérablement le ralentir, prolonger la vie de ces patients et limiter quand même le risque d'accident ischémique majeur.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Étienne Lengliné ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'était à peu près la même question sur le bénéfice clinique. J'ai vu qu'y compris dans une période assez courte de suivi, il y a 4 événements coronariens dans l'étude. Sait-on dans quel bras de l'étude ils étaient ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- À ma connaissance, il y en avait 3 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe EVKEEZA. Là encore, c'est une période de 6 mois dans une maladie évolutive et il n'est pas très facile de juger d'une efficacité sur des événements cliniques dans ce type de population.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, bien sûr.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Néanmoins, dans les grandes cohortes internationales dont nous disposons, il y a, je le répète, une relation claire et quasi linéaire entre le taux de LDL basal avant traitement et le taux de LDL sous traitement.

Ici, nous nous trouvons avec une population de patients plus âgés et qui ont déjà bénéficié d'une polythérapie avec un empilement, puisque c'est la stratégie actuelle. Comme les statines, les anti-PSSK sont peu efficaces, on ajoute les médicaments les uns après les autres jusqu'à s'approcher de l'objectif souhaité, parce qu'on n'arrive jamais à l'objectif souhaité. Moyennant ceci, ce ne sont pas des comparaisons solides mais nous avons des arguments épidémiologiques pour penser qu'on réduit le risque de progression de l'athérome, même si on ne le supprime pas, et le risque d'accident ischémique en rapport avec l'athérome.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une dernière question de Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- D'abord, je voulais remarquer que dans cette maladie hyper rare, l'industriel a fait des études comparatives. C'est à saluer parce que chaque fois, pour des cancers du poumon beaucoup plus fréquents, on nous dit « c'est trop rare ».

J'avais deux questions. La première concerne la cohérence de vote vis-à-vis du lomitapide qui a eu une ASMR IV et qui, me semble-t-il, si j'ai bien compris, baisse le LDL-cholestérol dans les mêmes proportions. Comment argumenteriez-vous que celui-ci serait de niveau III alors que l'autre est à IV ?

Ma deuxième question est la suivante. Même si je sais que l'industriel ne demande pas l'ISP, je serais réticent pour un ISP, qui ne serait qu'espéré, sans aucune data.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je réponds d'abord et Jean-Christophe répondra ensuite. Pour l'ISP effectivement, je crois que premièrement il n'est pas demandé et deuxièmement, nous n'avons pas les arguments pour l'attribuer.

Ta première question concernant LOJUXTA. Quand on reprend l'avis sur LOJUXTA, à l'époque, parce que c'était en 2014 donc cela fait déjà un bout de temps, c'était le premier médicament à baisser de façon très significative le LDL-cholestérol. C'est cette efficacité qui avait été prise en compte.

On savait déjà à l'époque, compte tenu de son mécanisme d'action sur les MTP, qu'il provoquerait une stéatose hépatique. C'est une complication intrinsèque à cette voie particulière, à ces médicaments particuliers. On savait qu'il y avait une toxicité hépatique et un risque élevé de stéatose mais la commission avait pensé que le rapport bénéfice/risque, compte tenu de l'efficacité, était quand même favorable. C'est pour cela qu'une ASMR IV avait été attribuée.

Aujourd'hui, nous avons une efficacité qui est supérieure à mon avis. Nous avons une efficacité qui est quand même indépendante de la mutation génétique, ce qui est un point important, et dans les limites d'un suivi maximum de 12 mois nous n'avons pas de signal en faveur d'un risque important sur la tolérance. C'est pour cela qu'il me semblerait raisonnable de l'upgrader par rapport aux avis que nous avons eus précédemment sur les autres produits. Personnellement, l'ASMR III demandée par le laboratoire me semblait justifiée.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis le même raisonnement également. Cela me semble justifié, ce d'autant que cela va s'appliquer à une toute petite population, ce qui fait que le fardeau sur la collectivité sera peut-être moins important. Un ASMR III risque d'optimiser la commercialisation de ce médicament. En pesant le pour et le contre, c'est comme cela que nous avons tous les deux penché pour une ASMR III, bien que ce soit une démonstration actuellement essentiellement biologique avec tout de même des petites suggestions sur le fait que cela doit jouer sur l'athérome.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Je propose que nous passions au vote. Je suis désolé, il restait des questions mais nous devons passer au vote pour avancer. Nous avons bien entendu la petite divergence d'opinions entre l'ASMR III ou IV. Le Bureau était plutôt sur une ASMR IV, mais les arguments avancés par les experts tiennent la route. Je propose que nous votions le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous avons 21 votants. Pour le SMR, nous avons 20 voix pour un SMR important et 1 abstention. Pour l'ASMR, nous avons 10 voix pour une ASMR IV, 10 voix pour une ASMR III et 1 abstention. C'est la voix du Président qui départage, c'est donc une ASMR IV dans la stratégie pour ce produit.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Souhaitez-vous revoir ce médicament ? Envisagez-vous une réévaluation pour ce produit ?

Pierre Cochat, Président.- L'avions-nous fait pour les autres ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, mais les autres n'avaient pas eu une AMM sous circonstances exceptionnelles.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est vrai.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Là, l'EMA envisage de revoir régulièrement ce produit.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il y a aussi le périmètre qu'il faudrait bien cerner.

Pierre Cochat, Président.- Une fois n'est pas coutume, la voix du Président fait basculer le vote sur l'ASMR IV.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous respectons beaucoup cela.

Pierre Cochat, Président.- Je n'aime pas bien ce système, mais c'est comme cela.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est la démocratie.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est dans le règlement intérieur de la commission donc nous le suivons à la lettre.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- De toute façon nous reverrons ce médicament et il y a d'autres essais qui devaient être publiés prochainement, en 2023.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il faudrait peut-être aborder le fait que ce serait éventuellement un statut de médicament d'exception. C'est à voir avec la DSS.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Ou avec la DGS. Je ne sais pas s'ils sont là et s'ils souhaitent ce statut.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce serait bien que ce soit un statut de médicament d'exception, c'est quand même un médicament exceptionnel.

Pierre Cochat, Président.- Oui, là aussi par analogie avec les autres, notamment REPATHA. Très bien, merci.