



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 août 2023

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 - Audition – Réévaluation ASMR

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à EVKEEZA. Le laboratoire est là.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(Eva Begaud, Pierre-Emmanuel Puig, Sophie Béliard et Éric Bruckert rejoignent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs du laboratoire. Nous allons vous écouter pour l'audition de votre médicament EVKEEZA. Le dossier sera présenté par notre chef de projet puis vous aurez quinze minutes de présentation et nous aurons ensuite dix minutes pour échanger avec vous en fonction de votre présentation et des questions qui pourraient apparaître dans la commission.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, vous recevez le laboratoire ULTRAGENYX pour l'audition à la suite de la réévaluation de la spécialité EVKEEZA, l'évinacumab 150 milligrammes par millilitre, solution à diluer pour perfusion.

Pour rappel, l'évinacumab s'administre par voie intraveineuse. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie spécifiquement à l'angiopoïétine-like 3 et qui l'inhibe et réduit ainsi les taux de triglycérides et de cholestérol LDL et HDL. Il s'agit du premier médicament utilisant ce mécanisme d'action, dans l'indication suivante.

EVKEEZA est indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Cette spécialité a eu une AMM en juin 2021 par procédure centralisée sous circonstances exceptionnelles dans l'attente des résultats de l'étude PASS.

Pour rappel, lors de la première demande d'inscription, l'évaluation de la CT est la suivante dans l'avis du 10 octobre 2022. La commission a octroyé un service médical rendu important dans l'indication de l'AMM.

Elle a octroyé une amélioration du service médical rendu mineure dans la stratégie de prise en charge de l'hypercholestérolémie homozygote familiale compte tenu :

- de la démonstration de supériorité de l'efficacité d'EVKEEZA par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL cholestérol qui est un critère de jugement biologique dans une étude randomisée en double aveugle multicentrique, l'étude ELIPSE, avec une quantité d'effet considérée comme importante avec une différence de -49 % ;
- d'un besoin médical insuffisamment couvert ;
- d'un profil de tolérance qui était jugé acceptable à ce jour ;

mais au regard :

- d'incertitudes sur le profil de tolérance, du fait d'un nouveau mécanisme d'action et d'un recul limité, avec des données de sécurité dans l'étude qui étaient inférieures à 2 ans ;
- de l'absence de données sur les critères de jugement cliniquement pertinents de morbidimortalité ;
- de l'absence de comparaison directe par rapport aux autres hypolipémiants dans cette indication ;
- de l'absence de données robustes de qualité de vie.

La place dans la stratégie thérapeutique octroyée par la commission était la suivante : chez les adolescents et adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles bien conduits et à dose maximale tolérée. EVKEEZA constitue à ce niveau un traitement de dernière intention en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine, l'ézétimibe et un inhibiteur de PCSK9, l'évolocumab, avec ou sans aphérese des LDL.

Dans sa réévaluation qui a eu lieu en juin dernier, la commission a jugé que les nouvelles données présentées, qui étaient fondées sur des analyses exploratoires et intermédiaires de la phase d'extension de l'étude ELIPSE OLE avec un suivi médian de traitement de 24 mois, n'étaient pas de nature à modifier l'appréciation antérieure d'EVKEEZA que je viens de vous présenter.

Je vais maintenant laisser la parole au laboratoire.

Mme BEGAUD.- Je vous remercie de nous accueillir aujourd'hui. Je suis Madame Begaud, Directeur France des laboratoires ULTRAGENYX que je représente avec Pierre Puig, qui est ici et qui est en charge de l'accès aux médicaments de notre spécialité.

Nous sommes, comme vous l'avez explicité, ici aujourd'hui pour vous parler de notre spécialité EVKEEZA, indiquée dans une maladie rare et grave qui est l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Notre revendication était donc d'avoir un SMR important et une ASMR III sur la base des données d'efficacité et de tolérance de l'étude ELIPSE et de son extension OLE.

Nous avons obtenu à la première évaluation un SMR important et une ASMR IV. La deuxième évaluation, qui est actuellement en cours et qui est l'objet de cette audition, a mis en évidence des points relevés dans les discussions de la CT du 7 juin sur le design de l'essai clinique, la taille et le comparateur, sur le nombre d'événements cardiovasculaires dans l'étude et l'impact de l'évinacumab, et sur les données d'efficacité au long cours.

Nous avons convié aujourd'hui pour cette audition deux experts pour partager leur expertise de la maladie, leur expérience en tant qu'investigateurs de l'essai clinique sur l'évinacumab, et qui vont aussi pouvoir répondre aux interrogations de la CT. Il s'agit du Professeur Eric Bruckert qui est ancien chef de service d'endocrinologie, métabolisme et prévention cardiovasculaire à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, fondateur et coordinateur du registre français de l'hypercholestérolémie familiale REFERCHOL et membre de la NSFA, et du

Professeur Sophie Belliard, qui est PU-PH à l'APHM endocrinologie et maladies métaboliques, membre de la NSFA et coordonnateur du registre REFERCHOL, responsable du centre recherche maladie rare CEDRA qui est le centre d'expertise des dyslipidémies rares.

Je vais leur passer la parole et nous reviendrons aux questions dès que nous arriverons à la fin de cette présentation.

M. le Pr BRUCKERT.- Merci de me passer la parole sur cette pathologie dont je m'occupe maintenant depuis pratiquement 40 ans. Quand j'ai commencé à m'occuper de cette pathologie, avant les années 1990, l'espérance de vie moyenne était de 18 ans et, sur les patients que nous avions, l'âge moyen du premier accident cardiovasculaire était à peu près à l'adolescence.

Nous avons ensuite vu heureusement toute une série de progrès thérapeutiques. Les deux plus importants pour nous ont été les aphérèses et les statines avec une amélioration très significative de l'espérance de vie chez ces patients.

Ce que nous avons pu montrer, c'est que l'hypercholestérolémie familiale est un modèle qui est intéressant par rapport au cholestérol et à toutes les discussions un peu farfelues que nous avons pu avoir autour du cholestérol parce que la gravité de la maladie est absolument directement liée au temps d'exposition au LDL. C'est ce que j'ai pu montrer sur la cohorte de la Pitié avec les 53 patients que nous avons pu analyser. Ce n'est pas la gravité initiale. Ce qui compte vraiment dans le pronostic, c'est le temps d'exposition au cholestérol. Ceux qui ont un pronostic très amélioré sont ceux chez qui on arrive à baisser le LDL.

Malgré tous les progrès thérapeutiques, ça reste pour nous une pathologie très compliquée à traiter. Quand on regarde le registre REFERCHOL, qui je pense est le plus gros registre mondial sur l'hypercholestérolémie homozygote, on a un âge moyen du premier accident qui est de 40 ans et l'élément important qui est à prendre en compte, c'est qu'une des pathologies cardiovasculaires qui nous posent énormément de problèmes, c'est le rétrécissement supravalvulaire.

Pourquoi nous pose-t-il tant de problèmes ? C'est parce que quand il a commencé, même si on abaisse notablement le cholestérol, en général c'est une pathologie qui s'aggrave. C'est pour cela que nous sommes extrêmement demandeurs à ce qu'il y ait un diagnostic précoce et donc des traitements qui soient mis en route rapidement.

Actuellement, dans notre registre, l'âge moyen du premier accident est d'environ 40 ans et pour les plus sévères, c'est 30 ans. Ce sont ceux qui ont des mutations les plus sévères.

Malgré tous ces progrès thérapeutiques, quand on regarde d'une part notre population et d'autre part les données internationales, on voit que le LDL cholestérol, avec tous les traitements qu'on peut donner, est environ de 2 grammes. On a à peu près les mêmes chiffres dans le registre et dans la grande publication récente du Lancet qui est sur les données un peu mondiales autour du LDL cholestérol.

Un point qui est aussi important, c'est qu'en France, on a une pathologie qui est particulièrement sévère parce qu'on a beaucoup de mutations dites null/null. Par exemple, si

on compare nos patients, même aux Italiens ou aux Hollandais, le pronostic chez nos patients est bien plus mauvais.

La diapositive suivante, c'était un petit mot sur ANGPTL3, parce que c'est une histoire qui réplique un peu ce qui s'est passé pour nous avec les anticorps anti-PCSK9. C'est une mutation qui a été identifiée pour la première fois en Italie et qui était à l'époque identifiée parce que ces patients avaient un taux de lipide plus bas.

Il y a ensuite une grande cohorte qui a été publiée en 2017, qui montrait que les patients qui naturellement avaient cette mutation perte de fonction sur ANGPTL3 avaient bien sûr une baisse des paramètres lipidiques, mais surtout une diminution du risque d'avoir une coronaropathie de 41 % et c'était extrêmement significatif.

Vous connaissez bien l'évinacumab, nous vous en avons parlé. Je pense que j'ai participé à peu près à tous les essais thérapeutiques dans cette pathologie, parce que nous faisons vraiment tout ce que nous pouvons pour essayer d'améliorer le pronostic, et dans l'histoire que j'ai de cette pathologie, c'est la première fois qu'on a un traitement avec une telle efficacité et une aussi bonne tolérance chez les patients qu'on a pu traiter. C'est un mode d'action très original qui fait que c'est un traitement qui est efficace aussi chez les plus sévères, alors qu'on a pu utiliser les anticorps anti-PCSK9 et on est en échec thérapeutique complet chez les patients les plus sévères.

Quand on regarde l'essai thérapeutique avec l'évinacumab, c'est un essai qui est important. De tous les essais que nous avons pu réaliser, dans cette pathologie il n'y a d'abord jamais eu – parce que c'est impossible – d'essai de mortalité, mais surtout, en termes de nombre de patients inclus et de durée d'observation, c'est un des essais les plus longs et qui a inclus la cohorte la plus importante.

Voilà les quelques éléments que je pouvais dire sur la pathologie. Je serai très heureux de répondre à vos questions si vous en avez.

Mme BEGAUD. - Merci beaucoup. Je passe la parole à Sophie Béliard.

Mme le Pr BELIARD. Bonjour à tous. J'ai été présentée tout à l'heure, je ne vais pas me représenter. J'interviens, ainsi que le Professeur Bruckert, en tant qu'experte de la maladie. Je n'ai pas quarante ans d'expertise, mais une quinzaine d'années. J'ai pu participer aussi au protocole ELIPSE. Cela fait donc quatre ans finalement que je suis des patients à Marseille qui sont traités par ce médicament que je commence par bien connaître.

Je vais aborder deux points qui étaient à discuter après les conclusions de la commission de la transparence. Premièrement, c'est le point que vous voyez ici qui est abordé et qui concerne les patients qui ont eu des événements cardiovasculaires durant l'étude ELIPSE, parce qu'il semblerait qu'il y ait eu des ambiguïtés sur les chiffres concernant ces événements cardiovasculaires pendant l'étude ELIPSE.

Nous avons pu récupérer les antécédents médicaux de ces patients et les événements cardiovasculaires. Premièrement, sur la prévalence de ces événements, ils ont eu lieu chez

10 patients sur 116, ce qui fait 8,6 % de la population étudiée tout au cours d'ELIPSE et de sa phase ouverte, ce qui est moins que ce qui était initialement discuté.

Ce que nous voyons très clairement, dans l'histoire médicale de ces patients, c'est que ces patients, lorsqu'ils ont été inclus dans l'étude, étaient déjà tous en prévention secondaire avec une maladie athérosclérotique très sévère, diffuse. Comme en a parlé le Professeur Bruckert tout à l'heure, ces patients, en plus d'avoir des atteintes coronariennes multiples, avaient quasiment tous également des atteintes valvulaires aortiques. On voit donc déjà une maladie très sévère et ces événements ont eu lieu chez des patients qui avaient une maladie ancienne et déjà très évoluée.

Ce que l'on peut conclure de ces données supplémentaires que nous pouvons apporter aujourd'hui, c'est que ces événements ont eu lieu chez des patients déjà très malades, avec une maladie déjà très évoluée. Cela ne remet pas en question du tout l'efficacité de l'EVKEEZA parce que quand vous voyez l'âge à gauche de ces patients, on peut se dire que ce sont des patients qui ont eu 40, 50, 60 ans, une histoire de la maladie très sévère et non contrôlée. On ose espérer que si on peut commencer plus tard EVKEEZA chez des patients, on évitera l'ensemble de cette atteinte cardiovasculaire très sévère.

Quoi qu'il en soit, pour terminer sur cette diapositive, ce qui est évident, c'est que ces événements cardiovasculaires sont liés à l'évolution de la maladie et pas du tout au traitement par EVKEEZA.

Sur la diapositive suivante, il y avait un autre point que nous souhaitons discuter ici. Ce sont les données au long cours puisque c'est un point qui est systématiquement discuté pour les nouveaux traitements, évidemment. C'est vrai que là, nous avons des données qui sont maintenant à 2 ans, ce qui n'est pas si mal. Ce que nous avons voulu regarder pour vous présenter aujourd'hui, ce sont les données des 12 patients français qui ont été inclus à Paris, Dijon et Marseille, dans l'étude ELIPSE, pour montrer les données au long cours.

Ce que vous voyez sur les graphiques de droite, c'est qu'on a chez nos 12 patients une baisse de LDL cholestérol qui est très importante, de 56 %, et vous pouvez surtout voir que cette baisse perdure. Elle persiste à 2 ans. Ce qui était très important pour nous, aussi, c'est que cette baisse est la même chez tous les patients.

Il n'y a pas de patient non répondeur quel que soit le LDL de départ et la gravité de la maladie, et surtout quel que soit le phénotype génétique des patients. Pour nous, c'est tout à fait novateur parce qu'avec les anciens traitements dont les PCSK9, chez les patients qui ont un phénotype génétique particulier qui est dit null/null, c'est-à-dire pour lesquels le récepteur aux LDL ne fonctionne pas du tout, ces traitements ne marchent quasiment pas. C'est donc assez inédit que chez ces patients particuliers, qui sont quand même assez nombreux et très sévères, on ait enfin un traitement efficace.

Deuxièmement, nous avons regardé les événements cardiovasculaires chez nos 12 patients et sur la durée d'exposition de 2 ans, nous n'avons eu aucun événement cardiovasculaire.

Je conclurai juste cette diapositive en disant que maintenant, je vous l'ai dit, nous sommes quasiment à 4 ans donc nous avons des données à 3,5 ans chez ces 12 patients et nous avons

exactement la même chose, à savoir la persistance de la baisse de plus de 50 % du LDL et surtout, on n'a aucun événement cardiovasculaire à un peu plus de 3,5 ans de suivi alors que nous avons apparié une cohorte dans REFERCHOL à l'âge, au sexe, et à la sévérité de la maladie d'une vingtaine de patients chez qui il y a eu 25 % d'événements cardiovasculaires pendant cette même durée de suivi. Ce sont des données que nous allons publier mais il est important de dire que l'efficacité persiste au cours du temps dans notre expérience française.

Il me revient donc de conclure. Pour nous, en tant qu'experts, ce médicament est une innovation thérapeutique très importante avec une baisse de LDL cholestérol que nous n'avons jamais vue chez ces patients, quel que soit le phénotype génétique et la sévérité de la maladie. Nous avons quand même beaucoup d'arguments pour dire que ce traitement va prévenir les dépôts de cholestérol dans les artères et les maladies cardiovasculaires et puis, de mon expérience de vraie vie et de ce qui ressort des différentes études, le produit est très bien toléré.

Je vais arrêter ici et je suis tout à fait disponible pour répondre à vos questions également.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation. Jean-Claude Daubert ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- J'ai plusieurs questions pour Eric Bruckert et Sophie Béliard. La première concerne les recommandations actuelles. En fait, il s'agit d'un consensus d'experts et donc de guidelines au sens habituel du terme, mais cela vient d'être publié dans l'European Heart Journal et cela a permis de préciser la stratégie thérapeutique. Dans cette stratégie, deux médicaments, LOJUXTA et EVKEEZA, sont [inaudible — 2:02:36 — audio 2]. Cet alignement est en particulier justifié par l'efficacité biologique qui est voisine, avec une baisse moyenne du LDL-c entre 40 % et 60 %.

Vous savez que la commission a évalué LOJUXTA il y a presque 10 ans, c'est donc devenu un vieux médicament, et il lui avait attribué une ASMR IV. On sait que depuis, ce médicament a été peu utilisé en France. Ma question est la suivante. Pourquoi LOJUXTA est si peu prescrit ? Quelles sont les données qui pourraient justifier une meilleure évaluation d'EVKEEZA aujourd'hui, en l'occurrence une ASMR III par rapport à LOJUXTA ? C'est ma première question.

M. le Pr BRUCKERT.- Nous allons répondre au fur et à mesure. LOJUXTA est un médicament qui nous fait un peu plus peur à cause des effets hépatiques. Initialement, j'avais mis en place une RCP pour qu'on soit tous d'accord quand on met un traitement par LOJUXTA à cause du risque hépatique qui est important. C'est le premier point. Il y a eu un patient en France qui a eu un événement grave.

Le deuxième aspect, c'est qu'en pratique, on a essayé ce traitement chez pas mal de patients et beaucoup l'arrêtent parce que c'est une population qui est très difficile et une des difficultés que nous avons en pratique, c'est qu'ils doivent suivre un régime sans graisse. Dès qu'ils ne suivent pas le régime sans graisse ils ont des diarrhées extrêmement importantes et donc, quand on voit ces patients qui ont été traités par LOJUXTA et ce que l'on voit avec l'évinacumab, en termes de tolérance et d'acceptation pour les patients, pour moi il n'y a pas photo.

C'est vraiment l'effet hépatique qui nous inquiète le plus même si, en pratique, il ne faut pas exagérer, il n'y en a pas tant que cela.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Jusqu'à présent, et vous l'avez rappelé, c'est une stratégie d'add-on, d'empilement des drogues, justifiée par une efficacité biologique qui était modeste et variable des médicaments disponibles (statines, ézétimibe et anti-PCSK9). Cela est bien illustré par le registre international publié dans le Lancet l'an passé, où plus de deux tiers des patients recevaient trois drogues ou plus sans atteindre pour la plupart les objectifs souhaités. Vous nous avez expliqué que l'efficacité clinique du traitement était conditionnée par sa précocité de mise en place et par l'intensité de la baisse de LDL-c.

Ma question est la suivante. Est-ce que l'arrivée de ces nouveaux traitements très puissants et en particulier d'EVKEEZA, d'efficacité plus homogène, est susceptible de modifier la stratégie thérapeutique et de les faire avancer vers la deuxième, voire la première ligne, pour éviter ce phénomène d'empilement qui n'est pas bon, en particulier sur le plan de la tolérance ?

M. le Pr BRUCKERT.- En pratique, c'est ce que nous faisons déjà. Nous mettons tous nos patients sous statines et ézétimibe, puisqu'il y a une certaine efficacité. Par contre, pour les anticorps anti-PCSK9, dès qu'on s'aperçoit qu'il n'y a pas d'efficacité, on arrête.

La stratégie d'empilement a ses limites, qui sont liées soit à l'absence d'efficacité — dans l'expérience de la Pitié, c'est plus d'un tiers des patients où il y a zéro effet des anticorps donc on les arrête — soit à l'autre aspect qui est la tolérance, dont on a parlé avec le lomitapide où on est plus limité par des aspects de tolérance que d'efficacité. La tolérance limite l'efficacité dans la mesure où on n'augmente pas les doses, où on reste souvent à des petites doses.

Avec la stratégie d'empilement, ce qui va probablement se passer pour la plupart de nos patients, c'est que dès qu'on va pouvoir, on va arrêter l'aphérèse puisque ce que l'on observe, c'est qu'un des éléments clés de l'altération de la qualité de vie chez ces patients, c'est la LDL-aphérèse, surtout les plus graves qui viennent toutes les semaines. Chez ces patients, même dès qu'on passe à tous les quinze jours, c'est la fête. Évidemment, pour ceux chez qui on peut arrêter l'aphérèse, c'est une énorme amélioration de la qualité de vie.

Mme le Pr BÉLIARD.- Éric vient de le dire, avec le LOJUXTA, on n'a pas la même efficacité parce qu'on a du mal à augmenter les doses à cause de la tolérance, donc on reste souvent dans notre expérience à des doses assez faibles, avec donc une efficacité moyenne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je vous remercie infiniment pour votre présentation. Une des interrogations que nous avons lorsqu'avec Jean-Claude Dabuert nous avons évalué ce médicament, c'est que la Dutch Lipid Clinic qui avait publié montrait qu'il y avait une réduction drastique de LDL cholestérol mais qu'il n'y avait pas de traduction, à l'époque où nous avons évalué ces dossiers, par des conséquences cliniques.

La chose très importante apportée par le Professeur Béliard, c'est que sur 2 ans de recul, vous n'avez aucun événement cardiovasculaire. Non seulement il y a un événement biologique,

mais il y a aussi une traduction clinique, ce qui est le plus important pour convaincre nos collègues de la commission de la transparence sur le bien-fondé d'un nouveau médicament qui a un mécanisme d'action différent des autres. C'est un élément important que vous nous avez apporté.

La dernière question que je voulais vous poser est la suivante. Vous savez que je suis pédiatre. On est une fois de plus dans des stratégies où quelque part, on traite l'adulte puis ensuite on essaie d'apporter un traitement précoce, et s'il y avait une stratégie développée en France de dépistage systématique de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, et encore mieux homozygote bien sûr, on pourrait intervenir de façon beaucoup plus précoce.

Nous avons évalué depuis un certain temps les médicaments de la mucoviscidose et nous avons un dépistage néonatal qui permet une intervention précoce. Il va peut-être falloir qu'on aligne cette stratégie de dépistage précoce systématique, chose que les Anglais et les Hollandais ont, semble-t-il, mis en place avec une évaluation médico-économique encore incertaine, pour aller dans une stratégie plus préventive que curative des accidents cardiovasculaires. Qu'en pensez-vous ?

Mme le Pr BELIARD.- Je suis ravie d'entendre ce discours puisque je milite avec l'association ANHET et d'autres spécialistes pour un dépistage systématisé de l'hypercholestérolémie familiale. Pour revenir à la forme homozygote, ce sera le seul moyen de dépister ces enfants pour les traiter les plus jeunes possibles. Nous traitons des enfants qui ont 1 an, 2 ans, 3 ans. Ce sera le seul moyen puisque malheureusement actuellement nous arrivons trop tard, souvent dans des familles qui sont dévastées parce que souvent l'hypercholestérolémie homozygote est découverte parce qu'il y a un enfant adolescent qui est mort, qui a fait un arrêt cardiaque, etc.

Nous sommes en train d'essayer de mettre en place un programme et de nous battre avec les politiques pour essayer de mettre en place un programme de dépistage généralisé. C'est compliqué. Nous avançons doucement. C'est le Professeur Noël Peretti à Lyon qui est en charge de ce dossier.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je vous remercie pour votre exposé. EVKEEZA réduit le LDL, mais a-t-il aussi une action sur la baisse du HDL cholestérol, en sachant que le HDL est associé à un risque cardiovasculaire plus grand ? Je voulais savoir dans quelle mesure il baissait le HDL.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Madame Beliard ?

Mme le Pr BELIARD.- Il y a effectivement une baisse de HDL à cause de transferts de cholestérol entre les différentes particules, avec l'EVKEEZA. De mémoire, c'est autour de 30 % de baisse. On ne sait pas s'il y a une répercussion. Après, le HDL est extrêmement compliqué puisque dans tous les derniers essais, on voit que ce n'est pas une baisse ou une hausse quantitative du nombre de particules qui est importante mais la fonctionnalité des particules et ce que l'on sait maintenant, c'est que le lien entre mortalité cardiovasculaire, mortalité totale et taux de HDL cholestérol, est une espèce de courbe en U.

C'est quand même très compliqué. Pour l'instant, nous n'avons rien pour dire que cette baisse de 30 % de HDL va être associée à quoi que ce soit. Quoi qu'il en soit, la relation entre LDL cholestérol et maladie cardiovasculaire est très forte et la relation avec le HDL est un peu moins forte. C'est à suivre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Bruckert, vous vouliez ajouter quelque chose ?

M. le Pr BRUCKERT.- Je voudrais rajouter que dans la cohorte du New England, où les patients ont des mutations ANGPTL3, ils ont donc une baisse de HDL, des triglycérides et du LDL et une baisse d'un peu moins de 50 % du risque de coronaropathie. Je pense que c'est la meilleure démonstration que l'effet en tout cas sur ANGPTL3 est bénéfique sur un plan de la coronaropathie, et cela inclut la baisse du HDL.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il n'y a plus de questions. Je pense que vous avez répondu à toutes les interrogations que nous pouvions avoir. Nous allons vous remercier de votre présentation, vous demander de vous déconnecter, et nous allons réfléchir et délibérer sur votre demande.

(Eva Begaud, Pierre-Emmanuel Puig, Sophie Béliard et Éric Bruckert quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Claude ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je voulais seulement rappeler les discussions que nous avons eues lors des deux précédentes évaluations. Il y avait eu des votes strictement égaux puisque la première fois c'était 10 pour une ASMR III et 10 pour une ASMR IV et la seconde fois c'était 9 et 9. Il y a donc des hésitations anciennes sur ce produit. Je pense que les événements qui ont été apportés aujourd'hui sont plutôt positifs, en tout cas dans cette classe de médicaments en troisième ligne actuellement. Peut-être qu'ils arriveront plus tôt dans l'avenir, mais il est évident qu'EVKEEZA semble largement supérieur et largement mieux toléré que son concurrent.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Sans malignité aucune, nous avons changé de président.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Rappelle également ta proposition, Jean-Christophe.

Sophie ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Dans les slides, ils ont beaucoup insisté sur le sous-groupe des patients français en indiquant qu'il n'y a aucun effet indésirable cardiovasculaire. Je rappelle, sous le contrôle du chef de projet, que quand on prend tous les patients, on a 11 % d'effets indésirables.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'origine cardiovasculaire qui ont été considérés comme non liés au traitement mais à la progression de la maladie. Ils ont fait un focus mais il n'y a pas eu aucun événement cardiovasculaire, seulement sur la petite cohorte des 12 patients français sur un suivi de 2 ans.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Par rapport à l'ASMR IV qui a été octroyée la fois précédente, les lacunes du dossier, même si c'est un bon dossier, sont les suivantes. On regrette l'absence de

comparaison directe ou même indirecte. Il y a un registre qui existe donc cela aurait été possible dans un critère biologique de substitution qui n'est pas formellement validé. Malheureusement, nous n'aurons pas de résultats à venir sur un critère biologique puisque nous avons uniquement une étude qui recense les effets indésirables, nous n'avons pas de critère clinique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Et il n'y a pas de plan de développement dans d'autres lignes antérieures.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Jusqu'à présent nous avons un critère biologique. En tout cas sur ces 12 patients français qui ont été évalués sur 2 ans et plus, il n'y a pas de traduction cardiovasculaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, sur les 12. Sur les 116, il y en a 11 %.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il faut voir le verre à moitié vide ou à moitié plein.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce sont 12 patients, Jean-Christophe.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Sur la baisse du cholestérol, ils ne mettent pas les écarts-types.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous arrêtons là la discussion. Je vous propose de voter pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous êtes 70 votants. Il y a 14 voix pour le maintien de l'avis et 5 voix contre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc un maintien. Cela reste une ASMR IV.