



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juin 2024

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. LEQVIO - Examen - Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons faire entrer Monsieur Pradignac pour le dossier LEQVIO.

(M. le Pr Alain Pradignac rejoint la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Pradignac en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous vous remercions de votre participation. Nous allons donc voir ensemble le dossier LEQVIO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura la contribution de l'association ANHET.F. Ensuite, nous vous passons la parole, puis nous aurons deux experts internes, le Professeur Chevret pour la méthodologie et le Professeur Daubert pour les aspects cardiologiques et je signale, mais tout le monde l'a bien noté, que c'est la première fois que nous avons un dossier avec une étude in silico à l'appui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci et bonjour à tous. Vous allez donc examiner la demande d'inscription de la spécialité LEQVIO, l'inclisiran 284 milligrammes en solution injectable en seringue préremplie.

L'inclisiran est un petit ARN interférent qui cible la protéine PCSK9 qui est une protéine responsable de la dégradation du récepteur au LDL-c. C'est donc une molécule qui a une activité hypocholestérolémiante. Il existe déjà deux anti-PCSK9 sur le marché, REPATHA (l'évolocumab) et PRALUENT (l'alirocumab). Cependant, ce sont des anticorps monoclonaux.

L'autre spécificité de l'inclisiran, c'est sa fréquence d'administration qui est moins importante que les deux autres anti-PCSK9 puisqu'il s'administre tous les 6 mois alors que les deux molécules déjà sur le marché s'administrent mensuellement.

L'inscription porte sur les deux listes, ville et hôpital, dans l'indication suivante de l'AMM : traitement des patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire hétérozygote familiale et non familiale ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de de LDL-c sous statine à dose maximale tolérée, ou
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Toutefois, le laboratoire demande une restriction du périmètre de remboursement, à savoir en prévention secondaire uniquement, c'est-à-dire chez les patients déjà évoqués, mais qui présentent une maladie cardioneurovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ischémique ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique et/ou de revascularisation carotidienne ou coronarienne.

Cette spécialité a obtenu l'AMM en décembre 2020. Il est à noter qu'elle est déjà disponible en Europe depuis 2021. Il n'y a pas eu d'accès compassionnel préalable.

Le laboratoire a les revendications suivantes. Il sollicite un SMR important dans le périmètre sollicité au remboursement, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Brièvement, je vous fais un rappel sur les deux anti-PCSK9 que j'ai cités au départ. En ce qui concerne REPATHA (l'évolocumab) et PRALUENT (l'alirocumab), ils ont déjà été évalués par la commission en prévention secondaire chez les adultes ayant une dyslipidémie, respectivement en 2018 et en 2019. La commission a octroyé pour tous les deux un SMR important dans un périmètre restreint et une ASMR V sur la base, pour REPATHA, de l'étude FOURIER qui est donc une étude qui apportait des données de morbidimortalité et qui rapportait une réduction absolue d'événements cardiovasculaires de 1,43% donc une quantité d'effet plutôt faible avec des résultats principalement portés par une réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal.

Pour PRALUENT, les données reposaient sur l'étude ODYSSEY OUTCOMES avec 18 924 patients inclus, mais les patients étaient uniquement des patients avec un antécédent récent de syndrome coronarien aigu, ce qui a restreint le périmètre à ce type de patients-là, avec une réduction absolue de la survenue d'événements cardiovasculaires de 1,6 %, là aussi avec des résultats principalement portés par une réduction du risque d'IDM non fatal.

En ce qui concerne l'inclisiran, le dossier repose notamment sur les données des études pivot ORION-10 et ORION-11 en prévention secondaire, qui sont des études de phase 3 randomisées en double aveugle versus placebo, menées chez plus de 3 000 sujets qui présentaient une maladie cardiovasculaire établie ou ayant un risque équivalent pour l'étude ORION-11, c'est-à-dire les sujets avec un diabète de type 2, une hypercholestérolémie familiale ou autres, qui étaient en échec des statines à la dose maximale tolérée.

Les résultats de cette étude ont démontré une supériorité de l'inclisiran sur la réduction du taux de LDL-cholestérol chez les sujets ayant un traitement hypolipémiant optimisé. Je l'ai mis entre guillemets parce que c'était des sujets qui, pour la plupart, avaient une dose de statines à la dose maximale tolérée mais qui n'étaient que 10 % à avoir de l'ézétimibe en association.

On avait une réduction du taux de LDL-c qui était de -57,6 % pour l'étude ORION-10 à J510 et pour le critère de jugement principal, qui était la même variation, mais ajustée sur le temps entre J90 (3 mois) et J540 (environ 18 mois), elle était de -53,8 %.

Les données de l'étude ORION-11 étaient quasiment similaires, avec une réduction de quasiment -50 % pour les deux critères.

Il y a également eu une supériorité démontrée sur la réduction d'autres paramètres lipidiques qui étaient notamment la variation absolue du taux de LDL-c et la diminution et réduction du taux de PCSK9, de cholestérol total, d'ApoB et de cholestérol non-HDL.

En ce qui concerne le profil de tolérance de cette molécule, il est plutôt favorable et acceptable, comparable à celui du placebo à l'exception des réactions au site d'injection qui étaient plus importantes avec l'inclisiran. Les événements cardiovasculaires n'ont été mesurés

que d'un point de vue exploratoire dans la safety. Ils étaient de l'ordre de 7,4 % avec l'inclisiran versus 10,2 % pour le placebo dans l'étude ORION-10 et c'était quasiment les mêmes pourcentages dans l'étude ORION-11.

Les limites de ces études, c'était quand même l'absence de données de morbidimortalité qui sont quand même attendues en prévention secondaire. On attend d'ailleurs les résultats des études ORION-4 et VICTORION-2P qui apporteront respectivement en 2026 et en 2027 des éléments de morbidimortalité pour cette molécule. On note l'absence de comparaison versus comparateur actif qui aurait pu être utilisé, notamment le PRALUENT, un suivi de courte durée en prévention secondaire avec des critères de jugement qui étaient uniquement biologiques et un biais d'attrition non négligeable avec pas mal de données manquantes qui ont nécessité des imputations multiples.

Comme le disait Pierre, le laboratoire a également fourni en complément des études de phase 3 et en attendant les études de morbidimortalité, les données d'un essai in silico, l'essai SIRIUS, dont l'objectif était de prédire l'efficacité de l'inclisiran en termes de morbidimortalité en prévention secondaire.

Je laisserai notre experte en biostatistique, le Professeur Sylvie Chevret, revenir sur la méthodologie de cette étude in silico qui génère donc des données observées qui sont de nature exploratoire puisque construits sur une construction hypothétique de la réalité qui ne permet pas de prédire les effets non connus et donc off-target ou délétères du traitement et qui ne peuvent donc que générer des hypothèses d'efficacité dans l'attente des résultats de morbidimortalité.

Autre set de données fournies par le laboratoire, c'est une méta-analyse en réseau avec 53 essais cliniques randomisés évalués qui ont comparé l'inclisiran en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux autres traitements standards disponibles (l'alirocumab, l'acide bempédoïque qui n'est actuellement pas disponible en France, l'évolocumab, l'ézétimibe et le placebo) dans une population en prévention secondaire, mal contrôlée malgré une statine à dose maximale tolérée.

Les résultats principaux de cette méta-analyse ont rapporté une réduction plus importante du taux de LDL-c à 4 semaines par rapport à l'inclusion avec l'inclisiran en add-on d'un traitement hypolipémiant optimisé versus l'ézétimibe, l'acide bempédoïque, l'association acide bempédoïque + ézétimibe.

Par contre, il n'y a pas eu de différence rapportée sur ce même critère par rapport aux deux autres anti-PCSK9 que sont l'alirocumab et l'évolocumab. C'est pareil là-dessus, Sylvie Chevret viendra sur les limites, à savoir qu'il y avait essentiellement des réseaux faiblement connectés, c'est-à-dire avec peu de comparateurs communs et avec l'inclisiran qui était à l'extrémité du réseau, et une hypothèse d'homogénéité des essais qui était sujette à caution du fait de différences sur différents facteurs entre les essais évalués.

Je vais maintenant laisser la parole aux experts. Comme experts externes nous avons donc le Professeur Alain Pradignac qui est Professeur des Universités, praticien hospitalier dans le service de médecine interne, endocrinologie et nutrition au CHRU de Strasbourg, et nos experts internes étaient le Professeur Jean-Claude Daubert et le Professeur Sylvie Chevret.

Nous avons également une contribution de l'association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et de lipoprotéine A.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons commencer par l'association. Comme il y a pas mal d'intervenants, je vous remercie par avance de ne pas être trop longs pour qu'on garde du temps de discussion qui va être particulièrement pertinent sur ce dossier. Qui rapporte les propos de l'association ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est Fatiha.

Mme BARKA, membre de la CT.- Non, je ne faisais que la précédente.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Ce n'est pas ce que j'ai lu. Je vais essayer de m'en sortir. Je vais vous lire la synthèse. C'est la première fois que cela nous arrive.

L'association rappelle que c'est une pathologie génétique très fréquente. Nous avons vu il n'y a pas longtemps une contribution de ce genre, donc je vais aller assez vite. Elle cite les statines, l'ézétimibe, bien sûr. La durée d'exposition est importante, donc il est absolument nécessaire que ces patients aient accès à ces thérapies innovantes qui permettraient de limiter voire de stopper une athérosclérose évolutive depuis des décennies.

Elle insiste sur le fait, y compris chez les adultes, de traiter au plus tôt pour éviter les répercussions d'athérosclérose évolutive et silencieuse, pour éviter les événements cardiovasculaires précoces dans la vie d'adulte. L'inclisiran représente une solution de soin pour les adultes HFHe qui à ce jour n'ont pas accès à la trithérapie ou aux thérapies équivalentes et en cas d'intolérance avérée ou de contre-indication majeure aux statines. Pour eux, c'est une sécurité d'emploi et une observance facilitée du fait d'une piqûre sous-cutanée tous les 6 mois.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok très bien. Merci à toi. Monsieur Pradignac, c'est à vous.

M. le Pr PRADIGNAC.- Je vais passer quelques diapositives pour vous donner mon avis sur l'inclisiran en vous rappelant, et je pense que je ne surprendrai personne, que les maladies cardiovasculaires sont une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde et en France. Cela a été développé avant. Elles regroupent les infarctus du myocarde, le syndrome coronarien aigu, elles peuvent être source d'insuffisances cardiaques. On y ajoute aussi les accidents vasculaires cérébraux et les artérites des membres inférieurs.

Cela entraîne une augmentation de morbidité, des handicaps, une insuffisance cardiaque, une altération de la qualité de vie, et puis, et ce n'est pas négligeable, des dépenses de santé plus élevées et un coût social important. Parmi les facteurs de risque de ces maladies cardiovasculaires, l'hypercholestérolémie primaire, qu'elle soit familiale ou non, et les dyslipidémies mixtes, sont un des principaux facteurs de risque de ces pathologies.

La stratégie thérapeutique actuelle repose sur plusieurs pistes. La première, c'est ce qu'on appelle la modification thérapeutique du mode de vie, qui associe diététique et activité physique régulière et une stratégie médicamenteuse qui, notamment en prévention secondaire, est débutée parallèlement à la mise en place des modifications thérapeutiques du mode de vie.

Cette stratégie médicamenteuse associe en première ligne une statine, puisque dans la très grande majorité des cas, le LDL-cholestérol n'est pas dans les objectifs thérapeutiques. En deuxième ligne et assez rapidement, il y a l'adjonction d'ézétimibe, notamment puisqu'il existe des combos avec différentes statines en pharmacologie, et/ou — parce qu'on peut les associer en troisième ligne aussi — la cholestyramine, qui est un vieux médicament qui n'est pas toujours très bien toléré sur le plan digestif et, en troisième ligne, notamment les anticorps anti-PCSK9 avec en France des conditions de prescription et surtout de remboursement qui sont limitées à la prévention secondaire, avec un LDL qui reste supérieur ou égal à 0,70 malgré un traitement oral maximal toléré devant comprendre au moins une statine voire de l'ézétimibe. Il peut être aussi prescrit à des intolérants aux statines, c'est-à-dire qui n'auraient pas une statine au moment de la prescription. La primoprescription est limitée aux endocrinologues, aux cardiologues, aux neurologues, aux médecins vasculaires et aux internistes. Cela limite la diffusion.

Le comparateur pertinent de l'inclisiran aurait été un anticorps anti-PCSK9 mais cela n'a pas été le cas, et je pense qu'on en reparlera après. La seule comparaison qui a été faite entre l'inclisiran et l'anticorps anti-PCSK9 a été faite à partir d'une étude *in silico*, avec toutes les réserves que l'on peut mettre sur ce genre d'étude en l'état actuel des connaissances. Le besoin médical est non entièrement couvert pour les patients en prévention secondaire en l'état, notamment pour les patients présentant une hypercholestérolémie familiale monogénique où généralement il faut plusieurs lignes de traitement et associer les médicaments.

Pour en revenir aux études de l'inclisiran, mes remarques sur la méthodologie sont que la méthodologie est adéquate, ce sont des essais randomisés, en double aveugle, multicentriques, et les analyses fournies sont en intention de traiter, c'est-à-dire qui se rapprochent le plus près de la vraie vie si une étude clinique est assez éloignée de la vraie vie.

La population étudiée est une population en prévention secondaire, avec un LDL de départ supérieur à 1 gramme par litre malgré un traitement hypolipidémiant maximal toléré et globalement, cette population étudiée est représentative à la population pour laquelle le laboratoire demande le remboursement pour l'inclisiran.

Le comparateur était un placebo, puisque ces deux études ORION étaient en add-on de statines plus ou moins ézétimibe et que les patients ne pouvaient pas être traités à l'inclusion par des anticorps anti-PCSK9, et comme cela a été rappelé, les injections se font à J1, à 3 mois puis tous les 6 mois.

Les critères de jugement principaux étaient des critères intermédiaires, ce qui en fait une limite comme on peut en discuter tout à l'heure. Il y a deux critères intermédiaires principaux. Il y a d'abord le niveau de PCSK9, puisque c'est la cible d'action du traitement, et le niveau de LDL atteint, qui est la cible thérapeutique principale pour les patients présentant une dyslipidémie primaire, notamment en prévention secondaire. En termes de résultats, la baisse de PCSK9 à 510 jours était tout à fait conséquente, comme cela a été rappelé.

Celle du LDL vous est rappelée ici, aux alentours de 50 %. J'ai ajouté dans les résultats les taux de LDL inférieurs à 0,70 atteints avec l'inclisiran, donc un peu plus de 70 % pour ORION-10 et

pas loin de 70 % pour ORION-11, et les taux de LDL inférieurs à 0,50 qui en l'état actuel des connaissances se rapprochent — et sont même en dessous — des objectifs thérapeutiques en prévention secondaire, avec pas loin de 62 % dans l'étude ORION-10 et un peu plus de 50 % dans l'étude ORION-11. Globalement, cela permet de réduire le taux de LDL-cholestérol.

Chose importante, les effets obtenus ou enregistrés n'étaient pas modifiés par l'âge, le genre, l'existence ou non d'un diabète, l'IMC de départ, la fonction rénale de départ et le type de traitement hypolipidémiant associé. Concernant la pertinence du schéma thérapeutique, dans la pratique courante, ce qui est proposé, c'est de reproduire ce qui a été fait dans les études ORION parce que ce schéma d'injection permet la stabilité des effets biologiques dans la baisse du PCSK9 et dans la baisse du LDL-cholestérol. Comme cela a été rappelé également, la tolérance est plutôt bonne. Il n'y a pas d'excès d'effets secondaires sérieux dans le groupe inclisiran par rapport au placebo et les effets secondaires essentiels se situent au niveau des points d'injection. Ils sont relativement rares et ont conduit à très peu d'arrêts de traitement.

L'apport thérapeutique de l'inclisiran, en l'état actuel des connaissances, et si on se fie uniquement aux variations de LDL qui ont été fournies, c'est à peu près la même baisse de LDL-cholestérol que le font à l'heure actuelle les anticorps anti-PCSK9, que ce soit l'alirocumab ou l'évolocumab. L'effet sur la réduction de morbidité n'existe pas au niveau d'études cliniques d'intervention de morbidité. Il résulte d'effets comparables uniquement à partir d'une étude in silico, mais je pense que je ne détaille pas parce que cela va être rediscuté par la suite.

L'impact sur l'organisation des soins est faible parce que, comme pour les anticorps anti-PCSK9, ce sera un traitement mis en place en ambulatoire avec un apprentissage qui me semble assez simple pour aboutir à des auto-injections sous-cutanées comme on le fait avec les anticorps anti-PCSK9.

Concernant l'impact sur la qualité de vie des patients, sur la réduction de morbidité, on ne peut pas se prononcer puisque les études n'ont pas eu lieu. En termes d'injections, est-ce que la réduction des injections aura un impact positif ? Je ne peux pas me prononcer. Peut-être que oui, peut-être que ce sera neutre.

Qu'est-ce que je vois comme place pour l'inclisiran dans la stratégie thérapeutique ? Je le placerais en troisième ligne de traitement hypolipidémiant, c'est-à-dire après les statines, après l'adjonction d'ézétimibe ou de cholestyramine, au même plan que les anticorps anti-PCSK9.

La population cible, c'est globalement celle qui est revendiquée ou souhaitée par le laboratoire. C'est relativement rare, mais il existe des patients intolérants, et notamment qui présentent des réactions allergiques importantes aux anticorps anti-PCSK9 et là, cela peut être une alternative intéressante, mais sur un nombre de patients très faible.

Il n'y a pas de recommandation particulière. C'est très bien toléré et je ne vois pas de recommandation particulière à faire, si ce n'est d'être attentif aux effets secondaires au niveau des points d'injection. Je vous remercie de votre attention.

M. le Pr COCHAT, Président. - Jean-Claude ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je suis, en gros, d'accord avec ce qu'a dit Monsieur Pradignac. Ce dossier m'a à la fois beaucoup intéressé et beaucoup interrogé. Il m'a intéressé parce que le produit, qui est un inhibiteur de PCSK9 de nouvelle génération, est très innovant, par son mécanisme d'action qui lui confère une très longue durée d'action, autorisant un espacement des injections de 6 mois.

Il m'a beaucoup interrogé parce que le périmètre restreint sollicité par le laboratoire est un périmètre de prévention cardiovasculaire secondaire, périmètre qui requiert la preuve d'une réduction des événements cliniques majeurs, en l'occurrence le MACE 3 ou le MACE 5.

Pour mémoire, je rappelle les recommandations en cours de l'ESC, qui ont été endossées par la European Atherosclerosis Society, qui concernent la prise en charge des patients avec maladie cardiovasculaire athérombotique établie, c'est-à-dire ceux dont nous parlons aujourd'hui. Une première étape est le bilan et la prise en charge des facteurs de risque modifiables, dont bien entendu le LDL-c, avec pour premier objectif de l'abaisser en dessous de 70 milligrammes par décilitre.

Une deuxième étape concerne les patients à haut risque résiduel ou qui ont représenté un nouvel événement sans traitement, et l'objectif est à ce moment-là plus exigeant, de moins de 55 milligrammes par décilitre. Je ne reviens pas sur les moyens dont on dispose pour atteindre ces objectifs, ils ont été parfaitement rappelés par Monsieur Pradignac.

Si on se focalise sur la classe des inhibiteurs de PCSK9, sur les anticorps monoclonaux dont on dispose actuellement et qui sont donc recommandés en troisième ligne de traitement, quelles sont les preuves cliniques en prévention cardiovasculaire secondaire ? Il a été rappelé tout à l'heure l'étude FOURIER avec REPATHA, evolocumab, qui a inclus plus de 27 000 patients avec maladie cardiovasculaire établie et un LDL-c qui restait supérieur à 70 milligrammes sous traitement hypolipémiante optimisée. Cette étude a montré d'une part une réduction moyenne d'environ 60 % du LDL-c avec un taux résiduel moyen très bas, de 30 milligrammes par décilitre. On ne sait d'ailleurs pas s'il est raisonnable d'abaisser le LDL-c aussi bas. Cela reste une question actuellement posée.

L'étude a montré d'autre part, parce que c'était le critère primaire de cette étude clinique, une réduction significative du MACE 5 avec une différence absolue de 2 % à 22 mois. Nous avons récemment discuté les résultats d'une étude d'extension OLE où l'effet de REPATHA sur le LDL-c demeurait stable à 5 ans.

La deuxième étude est l'étude ODYSSEY, avec PRALUENT, alirocumab, avec un design qui est tout à fait proche de la précédente à la différence que l'étude n'a inclus que des patients avec syndrome coronaire aigu après infarctus du myocarde, avec le même niveau de réduction du LDL-C, aux alentours de 60 %, le même niveau de réduction du MACE 5 avec un bénéfice absolu de 1,6 % comparé au placebo pour une durée de suivi moyenne de 32 mois.

Comme l'a rappelé le chef de projet, la commission de transparence avait examiné ces deux dossiers dans l'indication de prévention cardiovasculaire secondaire et avait accordé un SMR important et une ASMR V dans l'indication concernée. L'absence d'ASMR était principalement motivée par une taille d'effet relativement modeste, aux alentours de 2 %, et l'absence d'effet démontré sur la mortalité cardiovasculaire.

Voici donc les données dont nous disposons pour les inhibiteurs de première génération. Qu'en est-il avec LEQVIO que nous évaluons aujourd'hui ? Comme le rappelle Monsieur Pradignac, le dossier repose sur deux essais de phase 3 versus placebo, en double aveugle, les études ORION-10 et-ORION-11, avec comme critère de jugement principal un critère biologique de substitution, le delta LDL-c. Dans ces études, l'incidence des événements cliniques majeurs, le MACE, n'était pas un critère clinique d'efficacité. L'incidence n'a été évaluée qu'à partir de données déclaratives de safety.

Enfin, le laboratoire fournit les résultats d'une étude in silico sur patients virtuels, l'étude SIRIUS. C'est personnellement la première fois depuis que je siége à la commission de la transparence que je suis confronté à ce type d'étude, donc l'analyse méthodologique de Sylvie sera particulièrement attendue et bienvenue sur ce problème particulier.

Monsieur Pradignac a présenté les caractéristiques de base des patients, qui sont tout à fait conformes à ce qu'on attend d'une population de prévention secondaire, donc il n'y a aucun problème de ce côté. Les résultats sur le critère biologique principal sont affichés sur cette plaque, je n'y reviens pas.

Cette diapositive rapporte l'incidence des événements cliniques majeurs à partir des données de safety, c'est-à-dire des événements déclarés par les investigateurs. Si on les prend en compte, les données rapportées vont dans le même sens, autant pour ORION-10 qu'ORION-11, que les données cliniques des études FOURIER et COMPELLISSY avec une réduction du MACE 3 d'environ 2,5 % en valeur absolue, réduction très largement portée par les événements non fatals, en particulier les infarctus du myocarde, sans différence sur la mortalité cardiovasculaire. Je passe sur la tolérance.

Sylvie nous dira ce qu'il faut penser méthodologiquement de l'étude SIRIUS. Je vais de mon côté me limiter à ce stade à une synthèse des principaux résultats tels que rapportés par le laboratoire sans les interpréter, en sachant que trois comparaisons ont été réalisées : inclisiran versus statines de haute intensité, inclisiran versus statines + ézétimibe, qui est probablement la comparaison la plus judicieuse, et inclisiran versus un anticorps monoclonal, l'évolocumab.

Les résultats rapportés sont cohérents avec ceux observés avec les anticorps ainsi qu'avec ceux qui étaient suggérés par l'analyse safety des études ORION. Si on considère la comparaison virtuelle avec l'association de référence statines/ézétimibe au milieu, la réduction de MACE 3 est à nouveau aux alentours de 2 % en valeur absolue avec à nouveau un effet porté par les événements non fatals et pas d'effet apparent sur la mortalité. La troisième comparaison, inclisiran versus évolocumab, ne suggère pas de différence d'efficacité entre les deux.

Pour conclure, je ne reviendrai pas sur le caractère innovant du produit ni sur l'efficacité démontrée sur la réduction du LDL-c qui apparaît stable dans le temps. La principale question est de savoir si les preuves cliniques indirectes fournies par le laboratoire sont suffisamment robustes pour valider l'indication sollicitée qui, rappelons-le, est une indication de prévention secondaire chez des patients avec maladie cardioneurovasculaire établie.

La réponse pourrait éventuellement être « oui » si on prenait en compte les données de safety et des études ORION-10 et ORION-11 et plus accessoirement les données virtuelles de SIRIUS, données qui, je le répète, suggèrent un bénéfice clinique de taille modeste portant sur les événements non fatals, en gros de même nature et de même ampleur que celle observée avec les anticorps monoclonaux dans FOURIER et ODYSSEY.

Si on suivait cette orientation, il ne serait pas illogique de valoriser LEQVIO au même niveau que les anticorps monoclonaux, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR V. La deuxième éventualité est de dire que non, les données robustes n'existent pas, si on exige des preuves directes, celles apportées par des études de morbidité et mortalité de phase 3.

Nous savons que deux études sont en cours avec des résultats attendus en 2026, 2027, et si la commission juge les preuves actuelles insuffisantes, il ne serait pas illogique d'attribuer un SMR insuffisant dans l'attente de preuves plus robustes, celles qui seraient éventuellement apportées dans deux ou trois ans par les études de phase 3. Voilà mon point de vue actuel sur ce dossier très intéressant, mais particulièrement difficile.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Claude. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur les essais, je vais aller vite. La variation de PCSK9 n'était qu'un critère secondaire clef, le troisième d'ailleurs. Tout a été bien conduit, le contrôle de risque d'erreur a été fait, etc. Ce sont deux essais identiques qui sont conduits en parallèle. On a un peu perdu l'habitude d'avoir deux essais. Là, il y en a un qui était aux États-Unis, et un qui a inclus en Europe et en Afrique du Sud.

Je voulais dire que quand même, le comparateur n'était pas actif alors qu'il me semble que PRALUENT, l'alirocumab, était disponible au moment où ces études ont commencé, en 2016 ou 2017. La deuxième chose, c'est que le suivi est court avec une évaluation qui intervient sur des critères uniquement biologiques, et ce avec moins de 18 mois de suivi.

Il y a enfin une attrition qui n'est pas négligeable, surtout dans ORION-10, donc l'essai américain, avec plus de 10 % de sujets qui sont sortis d'étude avant l'évaluation du critère principal. Ils font de l'imputation multiple. Cela veut dire qu'ils supposent que l'on peut reconstruire les données manquantes avec les données observées des malades pour essayer justement d'imputer par rapport à des malades qui leur ressemblent, ce qui est plutôt bien vu, mais ils font beaucoup d'échantillons imputés sans que cela n'ajoute en rien à la validité de leur approche.

Globalement, j'étais peu persuadée de l'intérêt de ces essais dans la mesure où avoir une comparaison en aveugle versus placebo dans une situation où il y a des comparateurs actifs et sur des critères uniquement biologiques en prévention secondaire me semblait un peu problématique, mais les cliniciens en ont largement parlé.

Je pense que tout le monde attend — je ne sais pas pourquoi — avec beaucoup d'impatience que je raconte ce que je pense de cet essai in silico. La première remarque est une remarque de forme. Je vous ai mis une capture d'écran. Je crois que la prochaine fois, je refuserai de faire la moindre expertise. Il faut que vous compreniez que d'abord, c'était un accès unique protégé par un mot de passe que nous avons dû nous partager parce que la CT n'a eu droit

qu'à un seul accès. Il n'y avait pas de possibilité d'impression ni de téléchargement de rien, ce qui fait que vous étiez limité à ouvrir des documents sur votre écran, les consulter, puis les fermer et les rouvrir, sans pouvoir les conserver.

Il n'y a aucun document de synthèse. Vous voyez le nombre de dossiers affichés et je n'ai pas réussi à imprimer tout. Au sein de chaque dossier, il y a encore d'autres dossiers. Parfois, je me plains de la tenue des dossiers de la CT. Là, je dois avouer qu'on est à un niveau largement supérieur, ce qui fait que pour évaluer ce dossier, vous imaginez bien qu'il y a un problème d'accès aux informations que vous devriez ne pas tolérer, je pense, mais c'est mon avis personnel.

Qu'est-ce qu'un essai in silico ? Cela m'a rajeuni parce qu'un essai in silico est une étude de simulation. Je ne sais pas si vous avez remarqué, mais on utilise maintenant des nouveaux vocabulaires et de nouveaux mots pour décrire des choses qui existent depuis longtemps en pensant que c'est innovant. L'innovation, c'est aussi changer les termes.

Une étude de simulation je connais parce que j'ai fait un DEA de biomathématique, et en fait, on n'a fait que cela. On simule des données. Faites attention à ce que vous utilisez comme vocabulaire. J'ai entendu tout à l'heure que c'était des données observées. Non, ce ne sont pas des données observées. Ce ne sont que des données que vous simulez. Qu'est-ce que cela veut dire, simulé ? Cela veut dire que vous avez un modèle, en l'occurrence ici le modèle de simulation est un modèle qu'ils appellent mécanistique de l'athérosclérose.

Que veut dire le mot mécanistique ? Cela veut dire qu'ils font un modèle compartimental où il y a des transitions. Je vous en ai mis un pour que vous compreniez que c'est complexe. Tout ce qui est simulé, chaque flèche, correspond à des paramètres de modèle qui doivent être fixés, et en fonction de ce que vous fixez, la probabilité d'observer un événement ou une cascade dans la boîte d'à côté va dépendre des paramètres que vous mettez dans chacun. Ce modèle mécanistique traduit la connaissance physiopathologique que l'on peut avoir de ce qui joue sur la formation de la plaque d'athérome dans les vaisseaux à partir de votre niveau de cholestérol, connaissant votre âge, votre sexe, vos facteurs individuels, familiaux ou que sais-je.

La connaissance et l'évaluation de ce modèle mécanistique d'athérosclérose nécessite des connaissances d'experts qui ne sont pas des connaissances de biostatisticien, qui sont des connaissances de physiologie cardiovasculaire ou des connaissances vraiment fines de la physiopathologie, puisqu'après, c'est un modèle déterministe qui va simuler des données de transition d'apparition des plaques en fonction des paramètres que vous mettez dans le modèle. Là encore, les effets des traitements sur ces paramètres sont aussi simulés. On pose des valeurs sur les paramètres et on voit ce qu'il se passe dans la cascade de survenue des événements.

À côté de ce modèle d'athérosclérose, il y a un modèle de prédiction de survenue des événements cliniques, puisque c'est ce qui nous intéresse. Pour se substituer aux données cliniques que l'on n'a pas, on va simuler la survenue d'événements cliniques cardiovasculaires en utilisant un modèle de prédiction qui a été publié, dont je vous mets une copie du modèle.

Le modèle va générer une probabilité pour chaque sujet de développer un événement en fonction de tous les paramètres que vous voyez. Si je suis japonais, je vais avoir un coefficient - 0,65 dans mon échelle de risque. Vous voyez que l'on va calculer une probabilité d'événement et c'est aussi là que je voulais en venir. Ce modèle prédit la survenue d'un événement dans les 20 mois, alors qu'ils vont l'utiliser pour prédire non pas dans les 20 mois, mais dans 5 ans, en faisant une hypothèse supplémentaire.

Je retiendrai deux choses de ces essais in silico. Premièrement, et je voudrais que vous le compreniez, ce ne sont pas des observations. Les seules observations qui sont utilisées, c'est pour vérifier, dans le choix des paramètres du modèle mécanistique, que ce qu'on va produire par exemple comme taux de cholestérol correspond à ce que l'on observe dans la réalité. C'est-à-dire que l'on va essayer de vérifier sur les données que nos prédictions soient en accord avec la réalité. Honnêtement, sur certains paramètres, on voit que ce n'est pas tout à fait exact et que les paramètres ne sont pas très bien choisis, puisque la réalité n'est pas très bien « fittée » par leur modèle. Ce sont des connaissances modélisées par le modèle mécanistique.

On simule après un devenir aléatoire à partir d'un modèle statistique qui a été développé sur une grande base internationale, donc on peut imaginer que cela ait une pertinence, une validité externe assez importante. Cela dit, ils ont fait l'hypothèse du fait que le risque était constant au cours du temps en faisant une hypothèse de survie exponentielle pour passer d'une prédiction de 20 mois à 5 ans, et enfin, bien sûr, ils font des hypothèses sur les effets du traitement puisque l'intérêt de ces modèles de simulation est de générer des hypothèses. C'est de voir pour quel effet du traitement je vais voir apparaître un bénéfice.

Tout cela est modélisé, tout cela est très mal décrit, et surtout je m'insurge sur ce que vous venez de dire sur le fait que cela peut apporter des preuves. Non, cela n'apporte pas de preuves, cela génère des hypothèses et la seule chose que cela apporte c'est de savoir si après, elles seront confortées par la réalité parce que l'intérêt de ces modèles est plutôt de nous dire quels sont les paramètres qui influent vraiment le devenir, ou pour quel bénéfice du traitement à court terme on pourrait observer un bénéfice à long terme. C'est vraiment de poser des hypothèses, de générer des hypothèses sur l'effet et non pas d'apporter une preuve quelconque sur l'effet du médicament puisque ce que l'on trouve en sortie, c'est ce que l'on a mis en entrée. C'est ce qu'il faut bien que vous compreniez.

Je peux vous faire un modèle de simulation qui va apporter un effet énorme du traitement puisque c'est moi qui maîtrise les paramètres que je mets dans le modèle. J'ai recopié ce que met en conclusion le laboratoire, et là aussi, je m'insurge contre cette conclusion qui dit que l'essai in silico est une imitation directe et invariante de la réalité alors qu'un essai randomisé est biaisé puisque c'est une vision variable et indirecte. Moi, je dirais que l'essai in silico est une imitation hypothétique de la réalité et que cela n'apporte en rien un niveau de preuve quelconque sur l'efficacité du médicament.

Pour en finir là-dessus, avant de parler des méta-analyses, je veux revenir sur l'essai in silico. La place que vous dédiez à cet essai me semble démesurée, notamment relativement à l'habitude que nous avons de ne pas décrire en détail des comparaisons indirectes, par exemple, qui pourtant me semblent pour le coup d'un niveau de preuve supérieur à une étude de simulation.

Enfin, ils présentent une méta-analyse en réseau qui est plutôt de bonne qualité, qui est bien faite, qui suit une étude de la littérature qui permet aussi de situer LEQVIO par rapport à REPATHA et PRALUENT. Sous réserve que les différences sur les prises de statines, d'ézétimibe, sur les antécédents, les facteurs de risques, etc., puissent être considérées comme relativement négligeables, ce qui m'a frappée, c'est qu'on ne voit pas d'apport du bénéfice sur le critère de jugement principal qui était la variation relative du cholestérol versus ces deux anticorps dont vous avez parlé tout à l'heure comme comparateur cliniquement pertinent, ni globalement ni chez les malades qui étaient intolérants aux statines ou non contrôlés, pour lesquels on a plutôt des arguments en faveur d'une meilleure efficacité des autres anticorps.

Je crois que j'ai terminé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Sylvie, notamment pour ton analyse critique de l'étude in silico pour laquelle l'enthousiasme vient du fait que c'est la première fois que nous avons à discuter de ce sujet, mais nous sommes bien d'accord avec toi sur la limitation des données que cela peut apporter.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce que je veux dire, c'est qu'on laisse quand même deux pages dans le dossier pour la décrire quasiment in extenso, ou alors il faut qu'on fasse la même chose sur toutes les MAIC qu'on reçoit. Je ne comprends pas très bien le parti pris favorable vis-à-vis de ces données qui ne sont là que pour générer des hypothèses. Je voudrais vraiment insister là-dessus parce que je pense que le laboratoire a tout intérêt à nous faire croire le contraire et je ne voudrais pas que vous soyez trop confiants et crédules par rapport à ce postulat de départ qui est un postulat et non pas une réalité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je comprends tout à fait. Je suis d'accord.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On simule. Si vous simulez, c'est vous qui maîtrisez ce que vous mettez dans un modèle. Je pense que Monsieur Pradignac l'avait aussi souligné.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce que tu as dit sur la notion d'entrée et de sortie m'a bien plus.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce qu'on dit dans les méta-analyses, « garbage in, garbage out ». Là, je pense qu'on peut le reprendre aussi, c'est vous qui maîtrisez ce que vous mettez dans le modèle. Là, le modèle mécanistique, je dois avouer que la prochaine fois, si vraiment vous voulez l'évaluer, il faut demander.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis allée discuter avec France Mentré, qui fait beaucoup de modélisations, ce type de données. Ils ont l'habitude en pharmacocinétique et en pharmacodynamique de faire beaucoup plus de modélisations que nous en essais cliniques, et elle m'a conforté dans le fait que ces modèles, sans données — je le précise bien parce que cela existe aussi avec des données — ne sont que des générations d'hypothèses. Ce n'est pas mon avis personnel, c'est l'avis des biostatisticiens qui connaissent ce type de génération de simulation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Par ailleurs, tu as mentionné au début, et cela me paraît important de le signaler au SEM pour qu'ils y fassent attention, le fait qu'on ait effectivement un rapport synthétique accessible et facilement accessible.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne comprends pas pourquoi on est obligé d'aller sur un site. Je ne vous ai montré qu'une partie des documents qui y sont. On a l'impression que c'est un labyrinthe. Il faut cliquer sur chaque dossier pour voir ce qu'il y a à l'intérieur.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela les dessert, en plus. S'ils veulent vraiment qu'on donne une attention à cela, il faut que ce soit adapté aux dossiers que nous avons habituellement. Nous avons une question de Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour m'éclairer dans le vote, je voudrais poser aux experts une question que, je pense, tous les cliniciens de la CT se posent, ou plus exactement deux questions. Est-ce que dans l'indication de la demande de remboursement, le besoin est couvert ou non ? Deuxièmement, peut-on considérer qu'il y a un risque de perte de chance par rapport au traitement bien établi de ce médicament compte tenu notamment des incertitudes en termes d'efficacité voire de tolérance, puisqu'actuellement le recul sur la tolérance est assez limité ?

M. le Pr PRADIGNAC.- Je pense que compte tenu des effets biologiques — puisqu'on manque de données cliniques —, aujourd'hui on peut dire que l'inclisiran a des effets biologiques comparables à ce qu'ont les anticorps anti-PCSK9. Est-ce que cela va apporter plus par rapport aux anticorps anti-PCSK9 ?

En l'absence d'étude de morbidité, je dirais « pas plus », sauf pour les allergies aux anticorps anti-PCSK9, qui existent et empêchent la prescription de tout anticorps anti-PCSK9 où là, ce pourrait être une alternative thérapeutique permettant de couvrir les besoins qui ne seraient pas couverts puisque les patients ne peuvent pas avoir les anticorps anti-PCSK9, mais comme je le disais tout à l'heure, c'est un nombre très faible de patients.

Quel est l'avantage en dehors de l'effet biologique ? C'est le nombre d'injections moindre. J'en avais discuté un peu en amont. Actuellement, les patients que je traite par anticorps anti-PCSK9 font des injections tous les quinze jours. Cela ne leur a pas pourri la vie, ils ne m'en font pas de remarque particulière, donc je ne suis pas sûr que ce soit un élément très important même si c'est effectivement plus simple de s'injecter un produit deux fois par an que tous les quinze jours.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Sur ce plan, on peut ajouter que nous n'avons pas actuellement de données d'observance et de compliance qui démontrent une supériorité de l'inclisiran par rapport aux anticorps monoclonaux qui sont largement prescrits. C'est une éventualité, mais il n'y a aucune étude qui le démontre.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ajoute quand même que d'une manière générale, les traitements par ARN interférent sont particuliers, ils ont cet avantage de la très longue durée d'action. Ils ont aussi l'avantage en général d'une tolérance globalement bonne et souvent meilleure que les comparateurs au moins théoriques.

M. le Pr PRADIGNAC.- Je confirme, pour participer à des études d'ARN interférents dans d'autres domaines, qu'ils sont particulièrement bien tolérés. On ne peut pas dire le contraire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suis à 150 % d'accord avec ce que dit Sylvie. Ce sont juste des simulations. Je voulais juste demander à Sylvie si elle avait regardé quelles étaient les pondérations qui pouvaient être éventuellement mises dans leurs simulations de facteurs comme la diététique, le tabac ou l'activité physique.

Est-ce pris en compte ou pas du tout ? On peut imaginer que quelqu'un qui fume versus quelqu'un qui ne fume pas, quelqu'un qui bouge versus quelqu'un qui ne bouge pas, qui fait 200 kilogrammes versus 50 kilogrammes, cela change complètement la probabilité d'événement à un niveau de cholestérol donné.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- On est en prévention secondaire.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pouvez-vous remettre la diapositive sur le modèle des événements cliniques ? Sur ce modèle, il y a le tabac, l'âge. Qu'est-ce que tu as dit d'autre ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- L'activité physique.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non. Il y a le BMI. Tu as les facteurs qui ont été pris en compte. C'est dans le modèle de prédiction. Il est unique et là, tu as tous les paramètres. Je les ai trouvés dans la publication, pas dans leur dossier. Pour le modèle mécanistique de l'athérosclérose, honnêtement, je me suis perdue dans tous ces dossiers. Si on reprend la diapositive précédente, pour chaque transition, tu as un modèle qui est dans un dossier différent. C'est ce que je vous ai dit, je n'ai pas été capable d'évaluer.

Regarde le dessin en bas, on te donne des codes, il y a des résumés, tu as des équations, mais ce ne sont même pas des noms de variables intelligibles. C'est impossible de savoir exactement si ce qui est fait est vraiment complet. Honnêtement, je vous dis que ce n'est pas possible, avec ce que l'on nous a fourni et la façon dont cela a été rangé. Sur la partie clinique, il y a juste le tabac et le poids, mais pas les facteurs environnementaux autres.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suppose qu'après, en fonction de la pondération que l'on va donner à tel ou tel facteur de risque, on peut avoir des résultats complètement différents dans les simulations.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais les simulations servent à cela, normalement. Par exemple, tu fais bouger l'effet du poids, du BMI ou du tabac et tu te dis « voilà, mon risque est modifié si le tabac augmente ». C'est à cela que servent les études de simulation, à générer des hypothèses.

Je l'ai fait une fois pour simuler l'intérêt du lavage des mains pour prédire les infections nosocomiales dans un hôpital. On avait un modèle mécanistique avec des transitions, tu fixes des paramètres en disant « si je me lave les mains, qu'est-ce qu'il se passe ? » et tu dis à partir de quand la fréquence de lavage des mains peut impacter le résultat ou baisser le taux d'infection nosocomiale toutes choses égales par ailleurs et sur ces choses égales par ailleurs, il faut que tu justifies le choix des paramètres par rapport au fait qu'effectivement, dans la littérature, la durée de séjour d'un hôpital si tu n'as pas de bactéries est de tant.

Tous les paramètres doivent être justifiés. C'est ce qu'ils font plus ou moins parce que pour beaucoup de paramètres, ils ont mis des données qui permettent de voir si l'ajustement aux données est correct, mais je crois que j'en ai mis un dans le dossier qui montre que l'ajustement est un peu flexible. Ce n'est pas parfait. C'est vraiment compliqué de pouvoir s'assurer de ce qui est fait.

Une chose est sûre, et je le répète, cela génère des hypothèses. Ce n'est en rien une démonstration ou une preuve. Le mot preuve me semble excessivement fort. C'est juste une preuve de l'influence de paramètres que vous faites varier, mais c'est vous qui les choisissez et les faites varier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le temps a passé. Je suis désolé, Jean-Christophe, nous avons été obligés de s'en tenir là. Merci beaucoup à Monsieur Pradignac pour son topo et ses réponses à nos questions.

(M. le Pr Alain Pradignac quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Vas-y rapidement, Jean-Christophe, si tu avais une question ou un commentaire après, ou d'autres, parce que nous avons une audience après et les gens sont là.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Non, c'était plus une question philosophique à poser à Jean-Claude Daubert. Effectivement, les critères d'inclusion, c'est déjà une maladie athéroscléreuse bien établie. Est-ce qu'on n'est pas trop tard dans le processus de l'athérosclérose pour l'effet ? Ces effets ont été testés dans les hypercholestérolémies familiales et c'est probablement très tôt que l'effet doit s'inscrire dans le temps. Là, on est devant une maladie athéroscléreuse très fortement établie.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord avec toi. On peut d'ailleurs remarquer que les anticorps monoclonaux REPATHA et PRALUENT ont d'abord demandé un remboursement dans des indications de prévention primaire, à savoir l'hypercholestérolémie homozygote et l'hypercholestérolémie hétérozygote, avant de faire des études de prévention cardiovasculaire, de prévention secondaire. Là, on est devant une tactique tout à fait différente. On essaie d'emblée d'obtenir un remboursement en prévention cardiovasculaire secondaire sans être passé par les étapes habituelles.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, Serge et Hugues, mais nous avons pris trop de retard. Nous allons nous arrêter là et passer au vote. Clairement, le Bureau a considéré qu'il y avait beaucoup d'éléments réunis pour opter pour un SMR insuffisant, notamment au niveau des comparateurs, au niveau des critères de jugement, de cette étude in silico qui n'apporte pas de preuve, comme l'a dit Sylvie, et nous aurons par contre des données de morbidité en 2026. L'industriel pourra donc déposer un dossier à ce moment-là qui sera peut-être mieux étoffé sur le plan des données cliniques surtout dans le cadre de cette prévention secondaire. Je vous propose que nous passions au vote.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous votez sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. À l'unanimité, vous avez voté pour un SMR insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Est-ce que je peux avoir une question sur le dossier ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Rapidement, oui.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le laissons-nous tel qu'il est ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous allons faire comme nous faisons d'habitude avec les résultats exploratoires, on va juste dire qu'il y avait cet essai et ne pas le décrire ou la nature exploratoire.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je veux bien relire, parce que j'en avais laissé quand même beaucoup en en laissant le moins possible, comme nous le faisons d'habitude.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, je vous ferai relire.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais la même remarque.

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