



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 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 - Autre passage – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à LEQVIO.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Il nous sera présenté par le chef de projet, avec Jean-Claude Daubert et Sylvie Chevret comme rapporteurs.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous revenons sur l'inscription de LEQVIO, inclisiran 284 milligrammes en solution injectable en seringue préremplie, que vous avez déjà évalué dans une partie de l'AMM lors de la dernière commission du 12 juin, mais juridiquement on se doit d'évaluer dans l'entièreté de l'AMM donc nous allons reprendre sur le périmètre des autres indications non sollicitées au remboursement par le laboratoire.

Je vais expliquer le contexte et le reprendre. LEQVIO, c'est l'inclisiran qui est le troisième anti-PCSK9 qui arrive sur le marché, mais le premier sous forme de petit ARN interférent puisque les deux autres anti-PCSK9, REPATHA (évolocumab) et PRALUENT (alirocumab) sont des anticorps monoclonaux.

Il s'agit donc d'un anticholestérolémiant qui s'administre par voie intraveineuse tous les 6 mois. La demande d'inscription porte sur les deux listes, ville et hôpital, dans l'indication de l'AMM qui est assez large et qui est la suivante, à savoir le 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 à une statine seule ou à une statine plus d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-cholestérol, ou seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines ou chez qui elles sont contre-indiquées.

Pour rappel, le laboratoire avait sollicité le remboursement uniquement dans un périmètre restreint qui était la prévention secondaire, à savoir chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire hétérozygote familiale ou non familiale ou une dyslipidémie mixte et présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie soit par un antécédent d'infarctus du myocarde, un AVC ischémique, une AOMI et/ou une revascularisation carotidienne ou coronarienne, et non contrôlée malgré un traitement hypolipémiant optimisé.

Je rappelle que LEQVIO a obtenu une AMM en décembre 2020. Il n'y avait pas d'accès compassionnel préalable.

Je rappelle le contexte par rapport à la dernière fois. Les revendications du laboratoire uniquement en prévention secondaire étaient un SMR important, une ASMR IV et une absence d'ISP. Lors de votre évaluation et de votre vote le 12 juin, vous aviez octroyé un SMR insuffisant dans cette indication en prévention secondaire, sur la base des études ORION-10 et ORION-11, des données de simulation in silico SIRIUS et des données de la méta-analyse en réseau, mais il reste à évaluer les autres indications de l'AMM, juridiquement, qui, comme je

vous l'ai dit, sont des indications non sollicitées au remboursement par le laboratoire, qui vont être l'hypercholestérolémie primaire hétérozygote familiale ou non familiale ou la dyslipidémie mixte en prévention primaire.

Il est à noter que par contre, dans le champ des autres indications, les seules données disponibles sont dans une indication précise qu'est l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez l'adulte sur la base des données de l'étude ORION-9.

Je fais un rappel des évaluations précédentes d'intérêt, c'est-à-dire chez les comparateurs cliniquement pertinents de LEQVIO. On voit donc que PRALUENT et REPATHA ont demandé une première inscription en 2015 et 2016 dans l'HFHe chez l'adulte.

D'abord, la CT a dans un premier temps octroyé à tous les deux un SMR insuffisant compte tenu d'une démonstration d'efficacité uniquement sur la réduction du taux de LDL et des incertitudes en termes d'observance, et ensuite, tout d'abord, PRALUENT est arrivé avec des données sur la réduction du recours au LDL-aphérèse. La CT lui a octroyé un SMR important uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients HFHe insuffisamment contrôlés nécessitant un traitement par LDL-aphérèse, et une ASMR IV.

Ensuite, REPATHA est arrivé avec le même type de données, c'est-à-dire le taux d'évitement des aphérèses, et la CT lui a octroyé un SMR important et une ASMR V.

En ce qui concerne LEQVIO dans l'HFHe chez l'adulte, les données reposent comme je vous le disais sur l'étude ORION-9 qui est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, versus placebo, qui était menée pendant 18 mois chez 482 sujets qui présentaient une HFHe en échec des statines à la dose maximale tolérée. Les résultats de cette étude ont montré une supériorité de l'efficacité de l'inclisiran versus placebo en add-on d'un traitement hypolipémiant optimisé, c'est-à-dire qu'ils étaient sous statines à dose maximale tolérée, mais seulement la moitié avait également de l'ézétimibe.

Au niveau de la variation relative de la concentration LDL à J510, la différence par rapport au placebo était de -49,5 % sur la diminution du taux de LDL, et la variation ajustée sur le temps entre 3 et 18 mois était de -44,3 %.

Il y a également une démonstration de la supériorité de l'inclisiran face au placebo sur d'autres paramètres lipidiques qui constituaient les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec notamment le taux de PCSK9, le taux de cholestérol total, d'ApoB et de cholestérol non HDL.

En ce qui concerne le profil de tolérance, ce sont les mêmes que les données des autres études que nous avons évaluées lors de la dernière commission, à savoir un profil de tolérance favorable, acceptable et comparable à celui du groupe placebo, à l'exception des réactions au site d'injection qui étaient plus fréquentes avec l'inclisiran. C'est un essai plutôt bien conduit, mais avec quand même quelques limites, notamment l'absence à ce jour de données de morbidimortalité en prévention primaire.

Néanmoins, la réduction du taux de LDL cholestérol est considérée par l'EMA comme un critère de jugement de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires dans les hypercholestérolémies primaires, même si cette

réalité est néanmoins discutée. On note également l'absence de comparaison versus comparateur actif, notamment un autre anti-PCSK9, qui était possible compte tenu des dates de réalisation des études, et l'absence de données d'observance ou de qualité de vie.

Je vais maintenant laisser la parole aux experts, le Professeur Jean-Claude Daubert et le Professeur Sylvie Chevret.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je me permets un tout petit correctif à ce qu'a dit le chef de projet, le produit ne s'administre pas en injection intraveineuse, mais en injection sous-cutanée tous les 6 mois. On nous demande de nous prononcer aujourd'hui sur l'intégralité de l'AMM, et non pas sur un périmètre restreint comme nous l'avons fait il y a 15 jours et cette intégralité inclut l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez l'adulte.

Le chef de projet a rappelé que les deux autres inhibiteurs de PCSK9 qui sont actuellement disponibles, qui sont des anticorps monoclonaux, REPATHA et PRALUENT, ont été évalués par la commission de transparence dans cette indication qui leur avait accordé un SMR important et une ASMR V sur la base d'études de phase 3, avec comme critère de jugement principal le critère habituellement utilisé dans cette indication, dans cette population, qui est un critère de substitution biologique qui est la variation du taux de LDL-c.

Nous avons examiné récemment plusieurs dossiers dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, si bien que je ne pense pas utile de revenir en détail sur la maladie et ses modalités actuelles de prise en charge, d'autant que le temps imparti est très court.

Je rappellerai seulement que les inhibiteurs de PCSK9 sont maintenant recommandés en troisième ligne de traitement chez les patients qui n'ont pas atteint les objectifs sous statine à dose maximale tolérée, plus ou moins ezétimibe, et rappeler aussi que les objectifs chez l'adulte sont de moins de 100 milligrammes par décilitre en prévention primaire et moins de 70 milligrammes par décilitre en prévention secondaire.

Je vais donc me limiter à rapporter les preuves cliniques de LEQVIO et à rappeler simultanément celles qui avaient été précédemment évaluées pour REPATHA et PRALUENT.

L'étude ORION-9, avec inclisiran, répond aux standards habituels d'une étude pilote pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un nouvel agent hypocholestérolémiant chez les patients adultes avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère. En fait, le design est tout à fait superposable à ce qui avait été fait préalablement pour REPATHA et PRALUENT.

J'ai résumé sur ce tableau les principales données des essais RUTHERFORD pour l'évolocumab, ODYSSEY pour l'alirocumab et, ce qui nous intéresse aujourd'hui, ORION-9 avec inclisiran. Il s'agit donc d'essais de phase 3 comparatifs, en double aveugle.

En accord avec les exigences des agences, le comparateur est un placebo. En théorie, il aurait pu en être autrement pour inclisiran pour LEQVIO car les résultats des études avec les anticorps monoclonaux avaient été publiés avant le début d'ORION-9. Il n'y avait donc pas eu de concomitance. Toutefois, il faut admettre que l'évaluation en double aveugle d'un produit en injection semestrielle et d'un comparateur en injection bimensuelle n'est pas sans poser de problème méthodologique.

Les populations incluses dans les études sont très voisines, avec un âge moyen autour de la cinquantaine et une répartition hommes-femmes paritaire. On peut noter, et je crois que c'est un point important, que les critères diagnostiques d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote étaient plus rigoureux dans ORION-9, avec une confirmation génétique dans les trois quarts des cas, alors que le diagnostic était exclusivement clinique dans l'étude RUTHERFORD et mixte dans les études ODISSEY.

Dans toutes les études, les patients inclus étaient à très haut ou haut risque cardiovasculaire incluant des patients en prévention secondaire — ce ne sont pas des études de prévention primaire exclusive -, mais on peut noter que la proportion de prévention secondaire était moins élevée, 27 %, dans ORION-9, comparé aux autres études. ORION-9 a donc inclus une majorité de patients en prévention primaire.

Dans les études, la quasi-totalité des patients recevaient une statine à la dose maximale tolérée à l'inclusion avec un régime de haute intensité dans trois quarts des cas pour ORION. Ezétimibe était associé dans plus de la moitié des cas. Il est important aussi de noter que dans toutes les études, et en particulier ORION-9, il n'est jamais fait mention dans les rapports de patients traités par LDL-aphérèse, ce qui démontre que l'indication qui avait été retenu antérieurement est aujourd'hui un peu caduc. Depuis l'avènement des anti-PCSK9, il n'y a pratiquement plus de patients avec HFHe traités par LDL-aphérèse.

Dans ORION-9, comme dans les études avec des anticorps monoclonaux, les critères de jugement étaient exclusivement biologiques, avec la variation du taux de LDL-c en pourcentage et/ou en valeur absolue comme critère principal. La valeur de ce critère de substitution a été discutée tout à l'heure par le chef de projet, je n'y reviens pas.

On peut toutefois regretter qu'il n'existe pas d'étude de morbidimortalité dans cette population qui est quand même potentiellement nombreuse.

Partant d'un taux basal de LDL-c aux alentours de 150 milligrammes par décilitre dans toutes les études, la réduction moyenne était d'environ 40 % avec inclisiran à J510, avec une différence interbras de 48 %. Bien qu'il n'existe pas d'essai comparatif direct, la réduction moyenne semble un peu moins marquée avec inclisiran qu'avec les anticorps monoclonaux, confirmant une tendance que nous avons déjà discutée il y a 15 jours avec les études ORION-10 et ORION-11.

Le délai d'évaluation du critère principal peut sembler court avec inclisiran, J510. Il est en fait plus long qu'avec les études avec les anticorps, respectivement 12 semaines avec evolocumab et 24 avec alirocumab. Je rappelle que pour tous les produits, les études d'extension ont montré une stabilité de l'effet biologique. Enfin, la tolérance est bonne pour inclisiran comme elle était bonne pour les anticorps monoclonaux.

Ma conclusion est que le dossier ORION-9 est méthodologiquement conforme à ce qui est attendu pour cette classe de médicaments des anti-PCSK9 dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Je rappelle que sur la base de dossiers superposables, REPATHA et PRALUENT avaient obtenu leur remboursement avec toutefois une limitation aux patients sévères nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse. En pratique, je l'ai déjà dit, depuis la disponibilité des anti-PCSK9 en troisième ligne, le besoin de

LDL-aphérèse est devenu exceptionnel chez les patients hétérozygotes, ce qui rend caduque la mention restrictive qui était utilisée auparavant.

À titre personnel et dans un objectif d'égalité entre dossiers, nous en avons déjà discuté, mais dans un contexte différent en début de matinée, je pense raisonnable d'attribuer un SMR suffisant à LEQVIO dans l'indication concernée aujourd'hui.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste revenir sur le fait que c'est un essai qui se positionne en prévention primaire alors qu'un tiers des malades inclus avaient une maladie cardiovasculaire avérée. Cela me pose question quand même, parce que c'est un mélange d'une population qui est prévention primaire et secondaire. Le suivi est court. Il est peut-être aussi court qu'avant, mais le co-critère principal est mesuré sur moins de 18 mois et ce ne sont que des variations biologiques. J'ai les mêmes critiques que précédemment, d'autant que le comparateur reste quand même un placebo, donc je me suis demandé si c'était vraiment un comparateur optimal chez les malades qui sont en échec des statines.

Par ailleurs, il y a des modélisations complexes, des données manquantes, mais elles n'ont que peu d'intérêt de toute façon puisqu'il y a très peu de données manquantes dans cette étude donc les conséquences liées à la gestion des données manquantes sont attendues faibles. Je n'ai rien d'autre de spécial à dire par rapport à ORION-10 et ORION-11, dans la mesure où j'ai trouvé que l'indication dans cet essai n'était pas strictement de la prévention primaire.

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

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai du mal à comprendre le périmètre envisagé aujourd'hui versus le périmètre envisagé il y a quelques semaines. Si j'ai bien compris, le périmètre de ce jour coiffe le périmètre envisagé il y a quelques semaines. C'est tout-venant, alors qu'auparavant, c'était la prévention secondaire. Est-ce bien cela ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui. Ce que nous avons vu antérieurement c'était les patients qui avaient déjà une maladie cardiovasculaire établie, c'est-à-dire soit un antécédent d'infarctus, d'AVC ou une artériopathie symptomatique, donc on était dans une optique de prévention secondaire avec un abaissement du taux de LDL-c à moins de 0,7 ou 0,55 en fonction du risque résiduel après la première introduction du médicament, donc c'était en effet une indication de prévention secondaire.

Ici, on est dans le cadre de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, qui est une pathologie bien particulière, où le risque cardiovasculaire est naturellement augmenté, surtout s'il s'associe à d'autres facteurs de risque majeurs, mais le seul fait d'avoir une hypercholestérolémie familiale hétérozygote augmente de façon importante le risque cardiovasculaire. Il n'est pas dit dans l'intitulé si cela ne concerne que la prévention primaire. Vous avez vu que dans les trois études qui ont servi de référence jusqu'à présent, au jugement à l'évaluation par la commission de transparence, c'était des patients à haut risque ou à très haut risque cardiovasculaire donc des patients en prévention secondaire.

La caractéristique de l'étude que nous voyons aujourd'hui est d'avoir un taux de prévention secondaire faible. Vous avez vu que dans les études avec PRALUENT, avec l'alirocumab, c'était plus de 50 % de prévention secondaire, et donc moins de 50 % de prévention primaire. Ici, on se retrouve avec une population à majorité de prévention primaire, mais pas exclusivement de prévention primaire. Ceci dit, je le répète, la partie de l'AMM qui concerne l'hétérozygote ne précise pas prévention primaire ou prévention secondaire. C'est la totalité des patients.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je viens juste de comprendre. Cette fois, ce sont les hypercholestérolémies familiales, alors qu'auparavant, ce n'était pas les hypercholestérolémies familiales. C'est bien cela ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- C'était tous les patients, qu'ils aient une hypercholestérolémie primaire non familiale ou une hypercholestérolémie héréditaire hétérozygote. C'était tous les patients, mais qui avaient déjà présenté un accident cardiovasculaire majeur et qui entraient donc dans le cadre de la prévention secondaire.

C'est ce que nous avons vu il y a quinze jours. Là, ce sont des patients qui ont une hypercholestérolémie familiale hétérozygote à majorité de prévention primaire mais comme il s'agit de patients à très haut risque — parce que l'entrée dans les études, c'est le très haut risque cardiovasculaire — il y a une proportion non négligeable de patients qui ont déjà présenté un accident, presque toujours un accident coronarien.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ne pouvons-nous pas stratifier notre vote sur le fait que ces malades soient ou non en prévention primaire ou secondaire ? Sinon, nous allons nous contredire sur nos attentes en prévention secondaire si on se satisfait aujourd'hui juste de critères biologiques.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, cela ne me choque pas, en sachant qu'en l'absence de dépistage systématique de l'hypercholestérolémie familiale, aujourd'hui malheureusement, la plupart des hétérozygotes sont diagnostiqués au moment du premier accident cardiovasculaire donc la proportion de prévention primaire actuellement est relativement limitée.

Peut-être que si enfin le dépistage systématique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote est mis en place dans un avenir prochain, à ce moment-là, nous verrons une proportion significative de patients en prévention primaire, enfin significativement plus importante.

M. le Dr COCHAT, Président.- Avant de passer la parole à Hugues, le chef de projet peut-il nous donner la population cible de la prévention primaire si on la connaît ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Est-ce qu'on la connaît ? Non. Tout va dépendre de comment on cible le périmètre. Elle était de 300 000 dans la prévention secondaire et elle sera plus importante en hétérozygotes, mais je peux regarder par rapport à celle de REPATHA et PRALUENT si vous voulez.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, en sachant que REPATHA et PRALUENT étaient limités aux patients qui nécessitaient une LDL-aphérèse. Je rappelle quels sont les critères de remboursement de la LDL-aphérèse actuellement en France. C'est plus de 300 milligrammes par décilitre en prévention primaire et plus de 200 en prévention secondaire. Ce sont des seuils qu'on ne peut pas tolérer aujourd'hui. Ce n'est pas possible.

On sait que le risque est directement dépendant de la concentration plasmatique en LDL. A ces taux-là, 300 ou 200, non. Si les patients ne sont pas contrôlés par les statines à la posologie maximale tolérée d'ézétimibe, il faut passer beaucoup plus tôt aux anti-PCSK9. On ne peut pas attendre les taux de LDL-aphérèse.

M. le Pr COCHAT, Président.- À titre personnel, Jean-Claude, tu valides le critère de jugement intermédiaire ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Nous en avons déjà discuté à multiples reprises. C'est le critère qui est accepté par les agences internationales, aussi bien par l'EMA que par la FDA. Ce que je regrette, c'est que c'est une population relativement nombreuse, mais nous n'avons pas d'essai de morbidité dans cette population. Je pense que nous pouvons le noter dans l'avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- François ?

M. le Dr LACON, membre de la CT.- J'ai du mal à comprendre ce que tu dis, Jean-Claude. Dans ma tête, actuellement, cette notion de prévention primaire ou prévention secondaire, en termes d'indication thérapeutique, ce n'est pas tout à fait actuel. Il me semble qu'on parle de haut risque, de très haut risque, et les objectifs sont en fonction du risque plus qu'en fonction de la prévention primaire et secondaire. C'est le premier élément.

Chez ces patients, ils sont tous à haut risque ou à très haut risque cardiovasculaire dans ces hypercholestérolémies familiales hétérozygotes et du coup, on a des indications et des critères d'efficacité de traitement sur des critères de morbidité. Du coup, on retombe dans la discussion de l'autre jour, on n'a pas dans ces études de critère de morbidité pour évaluer l'intérêt et l'efficacité du traitement, donc je ne comprends pas pourquoi c'est différent de ce que nous avons évalué l'autre fois. A priori, je trouve que nous n'avons pas les critères suffisants pour le valider dans cette indication, pas plus que dans la précédente.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, je comprends qu'il y ait une certaine confusion dans les esprits. Ceci dit, nous avons validé cette indication dans cette population particulière pour les anticorps monoclonaux. Inclisiran arrive aujourd'hui avec une étude dont la méthodologie apparaît plutôt bonne comme Sylvie le dit dans son rapport, avec la démonstration sur le LDL-c qui est celle que nous avons.

Il me semble difficile, dans ces conditions, à partir du moment où l'intitulé de l'indication existe effectivement dans l'AMM, de sortir l'inclisiran et de lui donner, dans toutes les composantes de l'AMM, dans l'entière de l'AMM, un SMR insuffisant.

C'est quand même un produit qui a été bien évalué. Il a ses qualités particulières, puisque l'administration semestrielle peut être quand même un atout important, il est bien toléré, il

est efficace. Autant, pour la prévention secondaire il faut exiger des preuves cliniques solides avec des études de morbidimortalité, autant, dans cette indication — qui je le répète, fait partie de l'AMM — de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote avec des patients sévères à haut risque cardiovasculaire, il me semble raisonnable de donner un SMR suffisant dans cette indication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a un point que je ne comprends pas bien. Il semble que là, nous sommes en train d'évaluer une sorte de miroir par rapport à ce que demande le laboratoire et que c'est un remboursement qui n'est pas sollicité par le laboratoire. Nous sommes bien d'accord ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- C'est clair, cela a été dit dès le début.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet peut-il nous rappeler l'évaluation que nous avons faite pour la prévention secondaire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour la prévention secondaire, vous aviez octroyé un SMR insuffisant sur la base des données ORION-10 et ORION-11 parce qu'il n'y avait une démonstration que sur le critère biologique qui était le taux de réduction du LDL. Les données de simulation in silico et de métaanalyse en réseau avaient été jugées exploratoires. Là, vous avez une démonstration sur le taux de réduction LDL uniquement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Du coup, peut-on faire le pseudoparallèle avec REPATHA et PRALUENT ?

Un chef de projet, pour la HAS.- REPATHA et PRALUENT sont arrivés en 2015 et 2016 avec uniquement des données là aussi sur le taux de réduction de LDL qui, à l'époque, était jugé comme un critère de substitution clairement établi. Ils sont ensuite revenus deux ans plus tard chacun avec des données sur la diminution du recours au LDL-aphérèse qui a permis d'octroyer à ces produits d'abord pour PRALUENT un SMR important et une ASMR IV dans un périmètre réduit qui était les patients sévères qui devaient avoir recours au LDL-aphérèse, et ensuite, pour REPATHA, un SMR important et une ASMR IV, puisqu'il n'y avait pas d'amélioration par rapport à PRALUENT dans la HFHe.

M. le Pr COCHAT, Président.- As-tu eu la population cible ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non parce que pour REPATHA, la population cible c'est 800 patients parce que comme cela a été dit, c'est uniquement dans les patients sévères donc il faut que nous la calculions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis un peu gêné par le fait qu'on n'ait pas utilisé le comparateur. Je pense que dans le SMR, il est important d'avoir une comparaison. Là, nous faisons des comparaisons sauvages avec PRALUENT et REPATHA, mais ils étaient disponibles.

Même si j'ai bien entendu ce que disait Jean-Claude, à savoir que l'on pouvait discuter sur la méthodologie de ce genre d'étude, dans d'autres pathologies, cela se fait avec des médicaments injectables. Par conséquent, il y a aussi peut-être par rapport à cela une perte de chance vis-à-vis de REPATHA et de PRALUENT si ces malades sont mis à ce traitement. L'absence de comparaison me gêne.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, moi aussi, cela m'a gêné. Ceci dit, on a analysé ces dernières années des classes thérapeutiques, je pense par exemple à la dermatite atopique où on a vu en très peu de temps un grand nombre de produits et la plupart de ces produits arrivaient uniquement avec des études versus placebo et à ma connaissance, dans cette pathologie, il n'y en a eu qu'une seule comparative. Si je me souviens bien, c'était avec un anti-JAK et on lui a accordé, à ce moment-là, un surplus sur l'ASMR. Je crois que nous devons avoir quand même une certaine homogénéité, quelle que soit la classe thérapeutique, dans nos évaluations.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Nous allons passer au vote sur le SMR, l'ASMR et l'ISP, uniquement en prévention primaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, ce serait uniquement en prévention primaire et il y aurait un SMR en miroir aussi sur les autres indications de l'AMM, qui sont celles sur lesquelles nous n'avons pas de données, à savoir l'hypercholestérolémie polygénique donc non familiale et la dyslipidémie mixte. Je pense que ce sera insuffisant compte tenu de l'absence de données.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a une absence d'ISP. Il y a 15 voix pour un SMR important, 6 voix pour un SMR insuffisant. Ensuite, nous avons 21 voix pour une ASMR V. En miroir, nous avons 21 voix pour un SMR insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous le redis, mais quand vous votez SMR insuffisant, ce n'est pas la peine de préciser l'ISP, puisqu'il fait partie de l'ISP par contre il faut bien préciser l'ASMR.