



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 août 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.

Autre passage - Inscription - LEQVIO 284 mg (inclisiran sodique) - (CT-20782)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer rapidement à des précisions sur LEQVIO avec notre cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Petit retour sur LEQVIO à la suite d'observations faites par le laboratoire sur l'avis que vous aviez adopté en juillet dernier. Pour rappel, LEQVIO, c'est l'inclisiran, c'est un anti-PCSK9 sous forme de petit ARN interférant qui est un hypocholestérolémiant qui s'administre par une voie IV tous les six mois. L'indication de l'AMM correspond aux patients adultes qui présentent une hypercholestérolémie primaire, hétérozygote familiale et non familiale, ou une dyslipidémie mixte, en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDLC sous statines à dose maximale tolérée, ou seule ou en association en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines.

Pour rappel, c'est un cas particulier, le laboratoire avait demandé le remboursement uniquement en prévention secondaire chez les patients présentant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie. Les conclusions de la CT avaient été les suivantes, en juin et juillet dernier, vous aviez octroyé un SMR important, mais uniquement dans l'indication non sollicitée au remboursement par le laboratoire, c'est-à-dire en prévention primaire en cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé, et un SMR insuffisant dans les autres indications de l'AMM, notamment en prévention secondaire chez les sujets ayant une maladie cardio-neurovasculaire athéroscléreuse établie, puisque les études ORION-10 et ORION-11 portaient uniquement sur une réduction de taux de LDL, ce qui ne suffisait pas pour démontrer une efficacité en prévention primaire, et que les résultats de morbi-mortalité sont attendus prochainement.

Il y avait par ailleurs un essai « in silico » SIRIUS et une méta-analyse en réseau qui, après expertise de Sylvie Chevret, vous aviez jugé que ces résultats étaient exploratoires et donc non retenus pour démontrer l'efficacité.

Au niveau de la place dans la stratégie thérapeutique du produit, vous aviez octroyé uniquement une place en prévention primaire, à savoir en troisième intention, en association à un traitement hypolipémiant optimisé, incluant au moins une statine, ézétimibe, en cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Il y avait eu une ASMR V octroyée dans la stratégie thérapeutique de cette population, et bien sûr, c'était sans objet pour les autres situations cliniques couvertes par l'AMM.

Le laboratoire est revenu sur trois grands points. D'une part, le SMR, puisqu'en prévention primaire dans la HFHe, il proposait d'ajouter également la population de patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. On va voir l'argumentaire tout à l'heure. En plus, cela fait partie de leur AMM. Pareil pour la place dans la stratégie thérapeutique en prévention primaire. Il y avait également une partie sur l'essai « in silico » SIRIUS qu'on ne va pas développer ici, c'était essentiellement des modifications de formes qui

étaient proposées, qu'on a validées avec le professeur Sylvie Chevret, qu'on a implémentées de l'avis que vous avez reçu lundi et sur lequel on ne va pas revenir : c'était essentiellement des modifications de forme, ils ne revenaient pas sur la conclusion générale.

En ce qui concerne l'ajout de la population de patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, après consultation auprès du professeur Jean-Claude Daubert et du bureau, on pense que leur proposition est acceptable dans le sens où cette étude ORION-9 sur laquelle reposait la prévention primaire en HFHe avait inclus 25 % de patients intolérants aux statines. Pour rappel, c'était une étude de phase III de supériorité qui avait démontré l'efficacité de l'inclisiran versus le placebo, en adonne d'un traitement hypolipémiant optimisé avec une diminution de quasiment -50 % du taux de LDL-C. L'analyse dans le sous-groupe du co-critère de jugement principal, notamment sur ce sous-groupe stratifié, préspecifié au protocole de patients non traités par statines et considérés comme intolérants, suggérait des résultats comparables à l'analyse principale.

De notre côté, on pensait accepter leur proposition, c'est-à-dire qu'on ajoutait dans le SMR « l'utilisation de LEQVIO seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients avec une intolérance avérée », précision apportée, « aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. » De même, dans la place de la stratégie thérapeutique, on vous proposait d'ajouter cette population de patients qui est déjà incluse dans l'AMM. On ne l'avait pas fait au départ, parce que c'est vrai que les deux CCP, REPATHA et PRALUENT, avaient soumis des données propres à cette population mais eux, à l'époque, n'avaient pas d'inclusion de cette population d'emblée dans leur AMM.

C'était ce qu'on vous propose de re-voter aujourd'hui pour LEQVIO.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Quels sont les critères d'avéré ?

Une cheffe de projet pour la HAS. - C'est une bonne question. Je vais peut-être laisser Monsieur Daubert répondre à l'intolérance avérée aux statines.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT. - Ce qu'on peut rappeler, c'est qu'en 2022, c'est assez récent, la commission de transparence avait reconnu la validité du concept d'intolérance aux statines. Je vous rappelle qu'à l'époque, on avait accordé un SMR important aux deux inhibiteurs de PCSK9 qui étaient disponibles sur le marché, c'est-à-dire PRALUENT et REPATHA, avec un SMR important chez les patients avec une intolérance aux statines avérée. Il y avait eu de très longues discussions sur le terme « avérée ». Pour les détails, vous pouvez les revoir dans l'avis correspondant de début 2022. On avait abouti à une définition consensuelle du terme « avérée », « intolérance aux statines avérée ». Vous savez que c'est tout de même un phénomène assez subjectif et si on veut éviter qu'il soit utilisé de façon trop large, il y a le lieu de le préciser. Il avait été précisé à l'époque.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Oui, on va le préciser effectivement aussi dans l'avis. On va reprendre les mêmes termes que REPATHA. Effectivement, c'est une dose maximale pour lesquels les effets indésirables ont été rapportés après un certain temps d'exposition. On va le préciser.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, il faudra le rappeler. La modification paraît tout à fait légitime et s'agissant d'une modification de l'argumentaire du SMR et de la place dans la strate, on doit repasser par la CT. Je vous propose qu'on vote sur ces modifications.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants et vous avez voté à l'unanimité pour l'adoption des modifications souhaitées par le laboratoire.

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

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