



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 janvier 2025

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.

Examen - Inscription - NILEMDO 180 mg (bempédoïque (acide)) - (CT-20960)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Les deux experts pour NILEMDO sont-ils présents ? Jean-Claude Daubert et Antonio Gallo ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour Michel. Nous attendons le docteur Antonio Gallo, on est un peu en avance. Quant au professeur Daubert, je vais lire une synthèse de son rapport. Il ne sera malheureusement pas présent aujourd'hui. Il ne pouvait pas.

(Antonio Gallo rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité à titre exceptionnel, étant donné sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la Commission a souhaité auditionner le docteur Gallo.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Monsieur Gallo. Merci de nous aider à évaluer le médicament NILEMDO. Le dossier va être présenté par notre cheffe de projet. Vous serez l'expert avec le professeur Daubert qui n'est pas là et dont on lira le rapport.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, merci. Bonjour à tous. Vous allez examiner la première demande d'inscription de la spécialité NILEMDO qui est l'acide bempédoïque, 180 milligrammes en comprimés pelliculés. Cet acide bempédoïque est un inhibiteur de l'adénosine triphosphate citrate lyase qui réduit les taux de LDL cholestérol en inhibant la synthèse de celui-ci dans le foie. C'est un hypocholestérolémiant.

L'inscription porte sur les deux listes, la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées aux collectivités.

Les indications de l'AMM de cette spécialité sont les suivantes. Il y en a deux. Il y a eu une AMM initiale en avril 2020 dans les dyslipidémies, particulièrement chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire, hétérozygote familiale et non familiale ou une dyslipidémie mixte en complément de régime alimentaire : c'est-à-dire soit en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui ne pouvaient pas atteindre les objectifs de LDL-c sous ce traitement ; soit en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui celles-ci sont contre-indiquées.

Cette spécialité a bénéficié d'une extension d'indication en mai dernier dans la maladie cardiovasculaire, à savoir chez l'adulte présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée ou ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c en complément de la correction des autres facteurs de risque : chez les patients traités par une statine à la dose maximale tolérée avec ou

sans ézétimibe ; ou seule ou en association avec ézétimibe chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui elles sont contre-indiquées.

Les revendications du laboratoire sont les suivantes. Il est à noter qu'ils revendiquent un SMR important, mais uniquement dans un périmètre restreint qui correspond plutôt à la deuxième indication et même plus précisément chez les patients à haut ou très haut risque cardiovasculaire, intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-c lorsque celui-ci n'est pas à l'objectif malgré un traitement optimisé. Ce sont des patients qui présentent soit une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée, donc en prévention secondaire, ou ne présentant pas de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, c'est-à-dire en prévention primaire. Vous verrez que cette population dans laquelle ils revendiquent un SMR correspond à la population de l'étude sur laquelle repose la deuxième indication.

Ils revendiquent une amélioration du service médical rendu de niveau IV, c'est-à-dire mineure dans la stratégie thérapeutique en prévention primaire, et pas d'ASMR, donc ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique en prévention secondaire, au même titre que les inhibiteurs de PCSK9. I

Ils revendiquent également un intérêt de santé publique.

Je vous rappelle que, bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission devra rendre son avis dans l'entière de l'AMM, c'est-à-dire dans la première indication de dyslipidémie, mais également dans la deuxième indication, prévention cardiovasculaire primo-secondaire.

Si on passe tout de suite à la première indication, c'est-à-dire les dyslipidémies, les données disponibles pour cette AMM initiale reposaient sur les résultats de quatre études cliniques qui se rejoignaient par leur design. Il s'agissait toutes d'études de phase III, comparatives, randomisées en double aveugle, et multicentriques, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'acide bempédoïque à la posologie de l'AMM, soit 180 milligrammes par jour, par rapport au placebo.

Un ajustement du risque alpha était effectué pour l'ensemble de ces études via une analyse en séquence hiérarchique de type *stepdown*.

En ce qui concerne la population, on peut regrouper ces études par deux. Les deux premières concernées avaient inclus des patients adultes intolérants aux statines ayant un taux de LDL-c élevé, et les deux dernières avaient inclus des patients adultes qui présentaient une hyperlipidémie malgré un traitement hypolipémiant optimisé qui comprenait des statines, donc en *add on* des statines, et qui avaient un risque cardiovasculaire élevé.

Pour l'ensemble de ces études, le critère de jugement principal était la variation du taux de LDL-c à la semaine 12 par rapport à l'inclusion de la population ITT. C'est un critère de jugement qui est assez classique en prévention primaire dans les dyslipidémies, et qui est un critère de substitution qui est maintenant validé dans cette pathologie.

Les résultats étaient les suivants. Dans les deux premiers types d'études chez les patients intolérants aux statines, la réduction du taux était de l'ordre de -21 à -28 %. Chez les patients qui étaient déjà sous statines, donc en plus des statines, c'était de l'ordre de -17 à -18 %.

En ce qui concerne les critères secondaires qui étaient d'autres paramètres lipidiques, l'acide bempédoïque a également démontré sa supériorité versus placebo, notamment sur la variation du taux de cholestérol non HDL, le taux de cholestérol total, l'apolipoprotéine B, etc.

En termes de tolérance, le profil de sécurité de ce produit est plutôt favorable après ces études cliniques. Néanmoins, bien que rares, on note des effets indésirables graves comme la myopathie ou la rhabdomyolyse lorsque ce produit est associé aux statines, notamment.

Pour rappel, par rapport aux évaluations précédentes d'intérêt, c'est-à-dire les comparateurs cliniquement pertinents, ceux-ci avaient des données, mais uniquement dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Le premier à avoir été évalué par la CT en 2017, c'était PRALUENT, alirocumab, qui est un des deux inhibiteurs anti-PCSK9 disponibles sur le marché. La CT avait octroyé sur la base de l'étude ESCAPE, qui démontrait une réduction significative du recours à la LDL-aphérèses et une diminution du taux de LDL de l'ordre de -55 %, un SMR important et une ASMR IV.

Pour REPATHA, deuxième anti-PCSK9 qui était arrivé sur le marché et qui avait été évalué en 2018 par la CT, sur la base de l'étude REPATHA APHERESIS, qui avait démontré un taux d'évitement d'aphérèse de l'ordre de 74 %, la CT avait octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Enfin, l'année dernière, la CT avait accordé un SMR important et une ASMR V à LEQVIO, l'inclisiran qui est un apparenté aux anti-PCSK9, mais qui est plutôt un petit ARN interférant. Sur la base de l'étude ORION 9, avec une réduction du taux de LDL-c de -44 %.

Sur cette première indication qui, je le rappelle, est non sollicitée pour le remboursement par le laboratoire, on voit que sur la base de quatre études cliniques pivot, l'acide bempédoïque a montré une réduction significative du taux de LDL-c, qui est un critère de substitution validé dans cette pathologie, la dyslipidémie en prévention primaire, chez les patients ayant une hypercholestérolémie, une population un peu plus large que la HFHe par rapport à ses concurrents, et notamment dans la population qui ne tolère pas les statines. Cependant, on peut noter tout de même que la quantité d'effet est modeste, puisqu'il s'agissait d'une réduction de 18 à 28 %.

C'est néanmoins difficile de comparer par rapport aux autres hypolipémiants, puisqu'il n'y a pas eu de comparaison directe versus un comparateur actif, tel que les autres anti-PCSK9, l'alirocumab ou l'évolocumab, alors que cela était possible, puisqu'ils étaient déjà disponibles sur le marché au moment des études de l'acide bempédoïque. On peut aussi regretter l'absence de comparaison versus l'ézétimibe chez les patients en échec de statines. On peut s'interroger sur la place dans la stratégie thérapeutique de ce produit.

On s'interroge sur un alignement éventuel sur les comparateurs, qui pour la plupart, ont obtenu un SMR important et une ASMR V.

En ce qui concerne maintenant la deuxième indication, qui est plutôt celle d'intérêt pour le laboratoire, puisque c'est celle dans laquelle ils revendiquent un SMR important et une ASMR IV ou V en fonction de la prévention primaire ou secondaire, les données reposent sur une étude de morbi-mortalité, qui est l'étude Clear OUTCOMES. C'est une étude de phase III, comparative, randomisée en double aveugle, et multicentrique. L'objectif était de démontrer la supériorité de l'acide bempédoïque, 180 milligrammes par jour, posologie de l'AMM versus placebo sur la réduction du risque d'évènement cardiovasculaire majeur, de MACE, chez des patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée, soit en prévention secondaire, ou ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, prévention primaire, et tous intolérants aux statines. Il est à noter qu'il s'agit uniquement d'une population intolérante aux statines.

La supériorité de l'acide bempédoïque versus le placebo a été démontrée sur les critères MACE-4, qui comprennent les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals, les AVC non fatals et la revascularisation coronaire, avec un *hazard ratio* de 0,87, une réduction du risque absolu de 1,6 % sur une durée médiane de traitement de trois ans. Il est tout de même à noter que les résultats sont principalement portés par la réduction du risque d'IDM non fatal et de revascularisation coronaire, par les évènements non fatals. Il y avait un test d'interaction significatif entre l'effet du traitement et le risque cardiovasculaire, à savoir que le bénéfice semble plus important en prévention primaire qu'en prévention secondaire.

La supériorité a ensuite été démontrée par rapport au placebo sur les critères secondaires hiérarchisés, notamment sur la réduction du MACE-3, qui est un peu plus pertinent cliniquement que le MACE-4, puisqu'il inclut les décès d'origine cardiovasculaire, les IDM non fatals et les AVC non fatals, avec un *hazard ratio* de 0,85. Il y a une démonstration également sur la réduction du risque de survenue d'IDM fatal ou non fatal, et sur la réduction du risque de survenue de revascularisation coronaire.

Cependant la supériorité n'a pas été démontrée sur le critère suivant, qui était le risque de survenue des AVC fatals ou non fatals, la séquence hiérarchique a été interrompue, et les critères de jugement suivants, qui portaient sur la réduction du risque de mortalité, décès cardiovasculaire et décès toutes causes, n'ont donc pas pu être analysés, et donc pas de démonstration sur la mortalité.

En termes de tolérance, le profil de sécurité était là aussi dans cette deuxième étude plutôt favorable et en ligne avec celui rapporté dans les quatre études cliniques pivots.

Pour rappel, si on compare par rapport aux autres molécules, en prévention cardiovasculaire, les comparateurs n'avaient d'études qu'en prévention secondaire par rapport à notre produit à l'étude qui a démontré en prévention primo-secondaire. La CT a octroyé à REPATHA un SMR important, une ASMR V sur la base de l'étude de morbi-mortalité FOURIER avec une réduction du risque absolu qui était de 2,0 %. PRALUENT a eu le même type d'évaluation : SMR important et

ASMR V avec une réduction du risque absolu de 1,6 %. Vous pouvez noter que pour les deux, c'est dans des périmètres bien restreints, à savoir ceux correspondant aux populations d'études avec des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI pour REPATHA, et uniquement chez des patients ayant un antécédent de SCA récent chez PRALUENT. En ce qui concerne LEQVIO, vous l'aviez évalué, mais l'étude de morbi-mortalité au moment de l'évaluation était toujours en cours et vous aviez jugées insuffisantes les données qu'ils avaient fournies pour accorder un remboursement en prévention secondaire.

En résumé, en prévention cardiovasculaire primo-secondaire dans l'étude de morbi-mortalité Clear OUTCOMES, l'acide bempédoïque a démontré une réduction du risque de survenue des événements cardiovasculaires majeurs MACE-4 et MACE-3 chez les patients intolérants, mais il n'y a pas d'effets démontrés sur les décès cardiovasculaires et totaux. Il n'y a pas eu là non plus de comparaison directe versus un comparateur actif, tel que les autres anti-PCSK9 ou l'ézétimibe chez les patients en échec de statine, alors que la comparaison était possible et il n'y avait pas non plus de données d'observance ou de qualité de vie.

Je vais maintenant laisser la parole à notre expert, le docteur Antonio Gallo, MCU-PH en unité de lipidologie et prévention cardiovasculaire de l'AP-HP. Puis, je lirai une synthèse du rapport du professeur Daubert qui n'a pas pu être présent aujourd'hui.

Je laisse la parole au docteur Gallo.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, c'était très clair. Monsieur Gallo, on vous écoute.

M. GALLO.- Merci beaucoup. Bonjour Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission, merci pour votre confiance dans l'expertise de ce dossier.

Très rapidement, un point sur l'état des lieux actuels et les recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies en prévention secondaire et en prévention primaire. On s'appuie encore sur les recommandations européennes de 2019, mises à jour en 2021. On a des niveaux d'évidence qui sont jugés suffisamment forts pour effectivement établir une prise en charge avec une première ligne par une statine. En fonction de l'atteinte des objectifs de LDL-cholestérol, on peut par la suite effectivement passer à un traitement de deuxième ligne, puis en troisième ligne avec des inhibiteurs de PCSK9.

Le niveau d'évidence pour la prise en charge avec des inhibiteurs de PCSK9, les comparateurs faisant l'objet du dossier NILEMDO, étaient effectivement beaucoup plus importants pour la prévention secondaire que pour la prévention primaire.

Un petit point sur les patients qui sont définis comme des patients qui ne tolèrent pas la dose maximale possible de statine. Effectivement, on va pouvoir proposer un traitement par ézétimibe ou par un inhibiteur de PCSK9, mais là, on n'est pas forcément en ligne avec ce qui est fait en France avec un niveau d'évidence qui reste plus faible.

Pour rappel, les objectifs de LDL-cholestérol sont établis de façon dérivée de l'observation des résultats, des valeurs de LDL-cholestérol moyens dans les populations des études randomisées et contrôlées. On a des objectifs qui ont été établis à 0,55 pour la prévention secondaire et pour la prévention primaire à très haut risque, et à moins de 0,7 gramme par litre de LDL-cholestérol pour les personnes en prévention cardiovasculaire primaire, mais à haut risque cardiovasculaire.

Globalement, sur la première partie des investigations sur l'acide bempédoïque, on a effectivement pu retrouver une baisse qui est d'autant plus importante du LDL-cholestérol que le patient n'est pas traité par statine. Évidemment, ce sont des traitements qui interviennent sur la même ligne. C'est juste un peu en amont du mécanisme d'action de la statine et, évidemment, il y a tout de même une interaction qui fait qu'il y a une baisse de l'efficacité de ce traitement. L'efficacité reste modeste, mais on peut dire qu'elle est tout de même comparable à celle des statines d'intensité modérée ou à celle de l'ézétimibe.

On a déjà revu un peu les critères de jugement de l'étude Clear OUTCOMES, qui est cette étude qui a pu mettre en évidence un bénéfice cardiovasculaire. Malgré cette diminution du LDL-cholestérol modeste, on a tout de même observé une diminution d'environ 15 % du risque de survenue de ce critère composite qui était effectivement un critère composite de décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, AVC et revascularisation coronaire. Comme il a été déjà mis en évidence, effectivement, il n'y a pas eu de significativité pour tout ce qui était les données concernant l'AVC fatal ou non fatal, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale. La positivité des résultats de cette étude de morbi-mortalité s'appuie surtout sur la survenue d'événements coronariens qui effectivement restent tout de même le territoire le plus touché en présence de dyslipidémies. Cela peut être attendu.

Ce qui est à remarquer, c'est que la réduction du risque absolu était autour de 1,6 %. Quand on compare l'efficacité de ce traitement avec les deux autres comparateurs, on se rend compte que l'efficacité n'était pas du tout la même, mais d'un point de vue des effets sur la morbi-mortalité, on était sur des valeurs qui sont plutôt superposables. On peut interpréter cela sur le fait qu'on est tout de même sur trois populations différentes, parce que, comme il a déjà été dit, FOURIER et ODYSSEY étaient des populations strictement en prévention cardiovasculaire secondaire. Mais il faut remarquer que les valeurs de départ et le profil de départ lipidique de cette population n'étaient pas strictement les mêmes, avec des valeurs de LDL cholestérol de départ plus élevées pour la population Clear OUTCOMES. Cela peut peut-être expliquer qu'il y a eu tout de même une amélioration de ce risque cardiovasculaire sur une durée moyenne de suivi qui, par ailleurs, était un peu plus longue que celle des deux autres études.

En ce qui concerne la tolérance, effectivement, il y avait une augmentation des valeurs d'acide urique, une augmentation de l'incidence de goutte et une augmentation des valeurs de transaminases qui n'étaient tout de même globalement pas majeures. Elles étaient cohérentes avec ce qui avait été observé dans les études précédentes et ne semblent pas être problématiques. Il n'y a pas d'autres différences, notamment vis-à-vis de la survenue de myalgies, de symptômes musculaires ou de diabète dans le groupe de patients traités par acide bempédoïque.

En conclusion, voilà ce que je retiens tout de même de ces données, c'est qu'il s'agit d'un traitement dont l'efficacité modeste a montré un impact sur la morbi-mortalité. L'impact potentiel sur l'organisation des soins peut être discuté, c'est-à-dire que dans la population en prévention secondaire où on ne serait pas à l'objectif et chez des patients qui n'auraient pas un écart des objectifs de LDL-cholestérol qui serait vraiment conséquent et qui relèverait d'une indication aux inhibiteurs de PCSK9, ce traitement pourrait permettre de combler un gap thérapeutique dans lequel se retrouvent aujourd'hui ces patients en prévention secondaire.

En revanche, pour la prévention primaire, il y a effectivement un impact potentiellement conséquent pour ce traitement parce qu'il y a vraiment une très large partie de la population à haut risque, mais aussi à très haut risque, qui ne relève pas d'une indication d'un traitement de troisième ligne, et cela pourrait être vraiment un traitement qui pourrait contribuer.

Il faut rester bien conscient du fait que l'efficacité ne soit pas très importante, mais tout de même la diminution du LDL observée a été associée à une diminution des événements, notamment dans la prévention primaire. Cela justifierait effectivement une place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique de cette population.

La population cible est plutôt en accord avec celle qui est rapportée dans les indications de l'AMM, comme traitement seul ou en association à un traitement hypolipémiant optimisé. L'idée serait effectivement que les patients jugés intolérants avec une intolérance avérée ou une contre-indication formelle aux statines et/ou à l'ézétimibe puissent bénéficier de ce traitement. En sachant que dans la définition d'intolérance, il y a aussi une intolérance partielle, c'est-à-dire des patients qui bénéficieraient tout de même d'un traitement par statine à faible dose. Sous réserve d'un traitement hypolipémiant optimisé par une double association, le cas échéant, ou un traitement par l'ézétimibe, ce traitement pourrait retrouver sa place en prévention secondaire ou en prévention primaire. Il faut garder juste cette attention sur la présence d'une hyperuricémie ou une élévation des transaminases qui serait à suivre éventuellement pour une confirmation de la bonne tolérance du traitement.

J'en finis là et je reste à votre écoute pour la discussion, si je peux contribuer davantage.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Monsieur Gallo. On va écouter le rapport écrit présenté par la cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour résumer le rapport du professeur Daubert, il indique que l'acide bempédoïque est le premier représentant d'une nouvelle classe de médicaments hypocholestérolémiants au mécanisme d'action original. Comme les statines, il inhibe la synthèse hépatique du cholestérol, mais avec un point d'impact différent qui explique la bonne tolérance musculaire du produit. L'effet sur le LDL-c est moins important que celui des statines de haute intensité.

Dans les premières études de phase III versus placebo, la réduction moyenne du LDL-c imputable à l'acide bempédoïque était comprise entre 18 % lorsqu'il était associé à un traitement hypolipémiant optimal dans les statines à la dose maximale tolérée, et 28 % lorsqu'il était utilisé

en monothérapie. Cette efficacité correspond à la moitié environ de celle d'une statine à régime de haute intensité. Dans ces études, la bonne tolérance musculaire a pu être confirmée avec un taux de symptômes musculaires non différents du placebo. Ces données expliquent pourquoi le produit a été spécifiquement développé chez les patients intolérants aux statines.

L'étude Clear OUTCOMES est la première étude de morbi-mortalité à grande échelle menée dans cette population. Jusqu'alors, nous ne disposions que de résultats d'études de taille limitée avec les inhibiteurs de PCSK9, l'étude GAUSS avec l'évolocumab, REPATHA, et ODISSEY Alternative avec l'alirocumab qui est PRALUENT, avec pour objectif primaire la réduction du LDL-c sans données cliniques solides. Dans ces études, l'intolérance était définie par la non-tolérance à au moins deux statines, dont une au dosage plus faible du fait des symptômes musculaires invalidants.

Les critères étaient donc moins stricts dans Clear qui autorisait l'inclusion de patients tolérants de très faibles doses de statine, mais ne pouvant tolérer la dose cible minimale. En pratique, 22,7 % des patients recevaient une statine à l'inclusion et n'avaient qu'une tolérance relative.

Dans Clear OUTCOMES, l'acide bempédoïque réduit le LDL-c de 21 % en moyenne et est associé à une réduction significative, bien que d'amplitude modeste, du MACE-4, avec une réduction de risque absolu de 1,6 % chez des patients dits intolérants aux statines ou du moins ne tolérer que de doses très faibles. Le bénéfice semble essentiellement porté par les événements coronariens non létaux. Bien qu'il n'existe pas d'études de comparaison directe, le bénéfice clinique de l'acide bempédoïque apparaît très proche en taille et en nature de celui rapporté avec les inhibiteurs PCSK9 dans les études pivot de morbi-mortalité.

Les populations évaluées ne sont toutefois pas les mêmes. Les études avec anti-PCSK9 n'ont inclus que des patients prévention secondaire, recevant une statine à dose maximale tolérée avec un LDL basal supérieur égal à 70 milligrammes par décilitre. Néanmoins, le laboratoire considère les inhibiteurs PCSK9 comme seuls comparateurs cliniques pertinents en indication concernée. Cela reste discutable, étant donné les populations différentes et de l'absence d'études comparatives.

Il précise qu'un point particulier mérite discussion : que signifie traitement hypocholestérolémiant optimisé chez un patient intolérant aux statines ? Les recommandations de l'ESC de 2021 recommandent, s'il n'est pas déjà prescrit, d'introduire l'ézétimibe avant un éventuel essai d'anti-PCSK9. Ces recommandations étaient la référence à l'époque où a été conçu et réalisé l'étude Clear OUTCOMES. On peut donc être surpris du très faible taux de patients, 11 %, qui recevaient de l'ézétimibe à l'inclusion dans cette étude. On peut noter que le taux était encore plus faible, cela dit dans les essais avec les anticorps anti-PCSK9. Mais il s'agissait de patients en prévention primaire recevant une statine à dose optimale.

En conclusion, la force du dossier de NILEMDO est la démonstration dans une vaste étude de prévention primo-secondaire d'un bénéfice clinique modeste, mais significatif chez des patients à haut ou à très haut risque cardiovasculaire, dits intolérants ou contre-indiqués aux statines. Ces résultats invitent à accorder l'accès à ce nouveau produit.

Plusieurs points restent néanmoins à éclaircir : prévention primo-secondaire ou prévention primaire seule ? Clear OUTCOMES a inclus majoritairement des patients avec antécédent de maladie cardiovasculaire établie qui suggère un bénéfice clinique non significatif chez les patients en prévention secondaire, alors que test d'interaction est significatif chez les patients en prévention primaire.

Concernant la prévention primaire, faut-il limiter l'accès aux patients à très haut risque ou l'étendre aux patients à haut risque en adoptant les critères d'inclusion de l'étude Clear OUTCOMES ? Il précise que ces critères étant conformes aux recommandations internationales concernant la stratification du risque, l'accès semble logique aux patients à partir du haut risque.

Quel objectif de LDL-c recommander sous acide bempédoïque ? Il précise que les guidelines en cours sur la prise en charge des dyslipidémies recommandent des objectifs différents selon le niveau de risque cardiovasculaire. Ces objectifs ont été établis sur une stratégie de traitement par statine, et restent en théorie applicables en cas d'intolérance statine, mais peu probables qu'ils puissent être atteints avec l'acide bempédoïque.

Enfin, il précise qu'il faudrait conserver le terme intolérance avérée et non absolue, comme cela a pu être le cas dans les avis antérieurs de la CT par rapport à l'intolérance aux statines.

Il recommande un alignement par rapport aux comparateurs, c'est-à-dire SMR important et ASMR V dans les dyslipidémies. Il lui semble raisonnable d'attribuer un SMR important et une ASMR V et pas d'ISP dans le périmètre restreint de l'AMM sollicité par le laboratoire.

Voilà ce qu'on pouvait dire du rapport du Professeur Daubert.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. On va passer aux questions. Je vois Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, bonjour à tous, et merci à notre expert. J'avais deux questions. J'ai entendu que vous aviez retenu une réduction de la morbi-mortalité, or la mortalité n'est pas réduite dans le composite, ne faudrait-il pas insister sur une réduction de la morbidité ?

Une deuxième question sur le caractère éthique d'avoir inclus des patients à très risque cardiovasculaire. Cela a été souligné avec l'absence de traitement actif dans le bras contrôle. Qu'en pensez-vous ? Ce 1 % d'évènements principalement coronariens auraient-ils pu être évités pour les patients s'ils avaient reçu un traitement actif ?

M. GALLO.- Effectivement, c'était une étude de morbi-mortalité, mais c'est vrai que les résultats ne restent positifs que sur la morbidité. Je suis tout à fait d'accord avec vous.

Pour ce qui concerne le point de vue éthique, le fait de justifier ce type d'étude dans cette catégorie de risque, effectivement, dans la prévention primaire, les évidences à ce jour ne sont pas vraiment très solides. Il y a pas mal d'études en cours sur l'efficacité et le bénéfice cardiovasculaire d'un traitement hypolipémiant dans cette catégorie de risque. Je pense que c'est pour cela que l'étude a pu être acceptée d'un point de vue éthique.

Après, cette définition de prévention primaire et de prévention secondaire pose toujours problème parce que c'est plutôt le risque qui l'emporte sur le fait qu'il y ait eu ou pas un événement. On le voit avec les études récentes qui montrent que même un traitement optimisé dans ce contexte de prévention primo-secondaire, c'est-à-dire des patients qui, finalement, sont à très haut risque, mais qui n'ont pas fait d'événements, serait peut-être suffisant par rapport à des gestes de revascularisation, etc. Effectivement, c'est quelque chose, à mon avis, qui est en train de s'éclaircir un peu. Il y aura donc peut-être des enjeux éthiques par la suite.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert Trinh Duc ?

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, Monsieur Gallo, merci beaucoup. J'enfoncé le clou parce que forcément la question qui se pose c'est sur le comparateur avec le placebo. Dans l'avant-dernière diapositive, je crois que vous aviez comparé les PCSK9 avec la taille de l'effet et la réduction du risque absolu et du risque relatif qui semblaient similaires. Mais si je me rappelle bien, dans les essais, avec PCSK9, c'était un comparateur actif, ce qui n'est pas le cas avec cet acide. Cela remet en cause un peu l'égalité de l'efficacité.

Ma troisième remarque, par rapport à ce que vous disiez tout à l'heure en prévention primaire, le niveau de preuve n'est pas très important, donc c'est acceptable. Mais vous, en tant qu'expert français, considérez-vous que c'était acceptable de faire une étude comme ça, versus un placebo ?

M. GALLO.- Les études sur les inhibiteurs de PCSK9, sauf erreur de ma part, étaient des études randomisées, contrôlées, contre placebo. C'étaient des patients sous traitement par statine et/ou ézétimibe qui étaient ensuite randomisés soit dans le groupe inhibiteur de PCSK9, soit dans le groupe placebo. On reste à peu près sur le même design.

Ce qu'il faut savoir, c'est que par rapport aux recommandations et à l'époque où ces études ont été menées, l'association avec l'ézétimibe était assez faible. Dans les essais FOURIER et OUTCOMES, il n'y avait que 5 % des patients qui avaient une double association, un double traitement, alors que dans l'étude Clear OUTCOMES, il y en a environ 11 %.

Est-il éthique de faire des études contrôlées contre placebo en tant que praticien ? Dans la pratique clinique, tant qu'on n'a pas d'autres options et d'autres propositions pour le patient, parce qu'il n'y a pas d'autres options d'hypolipémiants, nous proposons tout de même de réaliser ce type d'étude parce que cela peut donner une chance. D'un point de vue strictement éthique pour les patients qui ne vont pas recevoir un traitement, cela pose question, mais si on s'appuie sur les évidences, tant qu'il n'y a pas d'évidences sur le produit en particulier ou d'autres options valables pour le patient, on ne peut pas être vraiment certain à 100 % de l'efficacité du bénéfice.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Vous parlez de la prévention secondaire, quand vous dites ça ?

M. GALLO.- Non, je parle de la prévention primaire.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Parce que le message n'est pas le même sur la prévention secondaire, on est d'accord ?

M. GALLO.- Oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de ne pas poser plusieurs questions, parce qu'il y a beaucoup de demandes de questions, de manière à ce que tout le monde puisse s'exprimer. Etienne Lengliné.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Bonjour, merci pour votre expertise. J'avais une question sur le critère MACE 4. On a plus l'habitude de voir d'autres critères de jugement composite comme ça. Il est porté essentiellement comme premier évènement la survenue d'une revascularisation coronaire, donc si je comprends bien, non précédée par un infarctus. Cela pose la question de savoir comment est décidée la revascularisation coronaire chez ces patients et donc le choix des cliniciens. En fonction des pays, était-ce homogène ? A-t-on des informations sur ce qui a fait décider de revascularisation coronaire chez ces patients ? Finalement, ça emporte une grande partie de la survenue des évènements dans Clear OUTCOMES.

M. GALLO.- Effectivement, c'est une remarque importante pour la pratique courante. Déjà, dans le choix des critères, ce MACE-4, c'est souvent un critère utilisé dans des études de morbi-mortalité. Le fait qu'il n'y ait pas plus d'autres critères plutôt softs, parce qu'on a des critères de jugement durs, les évènements, les décès, après, il n'y a que ce critère qui est un peu plus souple par rapport aux autres. Ça reste tout de même l'acte 0.38.17. Finalement, c'est déjà plus qu'un angor instable, ce qui est parfois aussi inclus dans ces critères du jugement composite.

C'est tout de même un point important, le fait de se dire comment on arrive à cette revascularisation. Il y a une variabilité dans les pratiques, mais ce sont souvent, soit des tests d'effort ou des épreuves d'ischémie de façon générale qui mettent en évidence une ischémie silencieuse. Il n'y a juste pas le symptôme, mais il y a tous les autres résultats qui poseraient une indication à réaliser un geste invasif. Le geste invasif se termine par une revascularisation. Soit ce sont d'autres techniques d'exploration, par exemple le scanner coronarien qui permet de quantifier à la fois les calcifications ou le pourcentage de sténose, et qui, chez des sujets asymptomatiques, posent l'indication à la réalisation d'une coronarographie. C'est à ce moment-là qu'il y a des gestes de revascularisation.

Cela souligne le fait que c'est surtout pour les patients en prévention primaire. Pour les patients en prévention secondaire, on va être dans le cadre d'un suivi qui se fait de façon plutôt régulière au niveau des cardiologues et qui amène les patients à être revus et réexplorés au cours du suivi.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Géric Maura.

M. MAURA, CNAM.- Bonjour, Merci pour votre présentation. Je rejoins la remarque de Monsieur Trinh Duc, et je vais un peu plus loin. En pratique aujourd'hui, si ce produit est arrivé sur le marché, vous le positionnez comment par rapport à l'évolocumab et à l'alirocumab ?

M. GALLO.- En pratique, je le positionnerai sur la même ligne, sur le même niveau de priorité, en sachant qu'avec l'efficacité du médicament, je ne le proposerai pas à un patient pour lequel les écarts des objectifs seraient conséquents. Un patient qui nécessiterait une baisse de plus de 30 %, ce ne serait pas forcément le traitement de premier choix.

M. MAURA, CNAM.- Notamment aussi avec la tolérance, peut-être. Vous avez pointé dans votre présentation l'effet hyperuricémiant, on n'en avait pas parlé précédemment.

M. GALLO.- Oui. C'est quelque chose qui pourrait effectivement bloquer s'il y a vraiment un antécédent d'hyperuricémie, évidemment. C'est un élément qu'il faut prendre en compte, comme pour tout autre traitement, quand on a un risque d'intolérance. Comme il faut faire un bilan hépatique avant de prescrire une statine à métabolisme hépatique.

M. MAURA, CNAM.- Et le rein visiblement aussi, puisqu'il augmente les taux sériques de créatinine.

M. GALLO.- Oui, exactement, il y a un suivi à envisager.

M. MAURA, CNAM.- Oui, merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Pierre Attali.

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT.- Bonjour, merci beaucoup pour vos interventions. Je voudrais revenir en temps cardiologue sur l'intérêt de cette molécule, sur la bonne tolérance. En pratique clinique, on est très gêné par la nécessité de ne pas introduire de statine ou de diminuer fortement les doses chez les patients en prévention secondaire. Je trouve que l'efficacité est tout de même appréciable. Même s'il s'agit de revascularisation, on n'a pas de critères de mortalité, mais l'absence d'efficacité sur la réduction des AVC ne m'étonne pas, parce que ce n'est pas pour les AVC ischémiques le critère majeur. Le déterminant majeur, le facteur de risque majeur, c'est plutôt l'hypertension artérielle. Si j'ai bien compris, c'est pour ça qu'on n'est pas arrivé à démontrer la réduction de la mortalité cardiovasculaire, d'autant plus que la période est assez courte.

En termes d'efficacité, c'est appréciable, et le positionnement que vous avez suggéré, avant les inhibiteurs des PCSK9 et au-delà des statines ou en association aux statines quand elles ne sont pas tolérées, étant donné cette remarquable tolérance puisque le gros handicap des statines, c'est tout de même les myalgies, même si elles sont sans gravité, sans augmentation des CPK, elles sont très invalidantes et on a beaucoup d'arrêts de traitement, en pratique clinique. Merci beaucoup.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Pas de commentaire là-dessus ? Mathieu Roustit.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Merci pour votre expertise. J'avais une petite question à propos de cette étude. Avez-vous une explication sur le fait qu'il y ait seulement 11 % des patients qui étaient sous l'ézétimibe, qui semblaient être tout de même la recommandation à ce moment-là ? Question un peu corollaire : il y avait une réévaluation, me semble-t-il, du LDL en cours d'essai en

maintenant l'aveugle avec possible adaptation des traitements. Je n'ai pas trouvé dans l'article les poursuites de traitements au cours du temps, que ce soit par ézétimibe ou statine faible dose. Je voulais savoir si vous aviez des informations à ce sujet.

M. GALLO.- Concernant la première question, le point maintenant m'échappe, désolé.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- J'étais surpris par le seulement 11 % de patients qui étaient sous l'ézétimibe.

M. GALLO.- Effectivement, le problème de la prescription de l'ézétimibe, c'est qu'au niveau international, j'ai découvert en échangeant avec les collègues d'autres centres que l'accès à l'ézétimibe n'est pas systématique. Souvent, il n'est même pas remboursé dans certains pays impliqués dans l'étude. Le passage systématique à l'ézétimibe en cas d'intolérance n'est pas fait pour tout le monde. Si on était encore dans une époque pré-inhibiteur de PCSK9 où cette prescription de la deuxième ligne par l'ézétimibe n'était pas si fréquente que cela. Il faut savoir que depuis l'introduction des inhibiteurs de PCSK9, il y a davantage de prescriptions de la deuxième ligne. C'est quelque chose qui a changé au cours du temps et qui n'était pas du tout d'actualité dans la phase initiale de l'étude.

Malheureusement, je n'ai pas d'informations supplémentaires concernant les ajustements des traitements au cours du suivi. Je ne peux pas apporter davantage d'informations là-dessus.

Je voulais juste rebondir très rapidement sur ce que disait le Docteur Attali. Effectivement, je n'ai pas suffisamment mis l'accent là-dessus, mais c'est vraiment une population intolérante. C'est donc aussi un peu l'unicité et l'intérêt de cette étude, d'avoir vraiment exploré cette population pour laquelle la prise en charge du risque lipidique reste tout de même un challenge pour les praticiens.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Dernière question, Dominique Trégoures.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- J'avais juste une question. Quel est l'impact sur le HDL cholestérol ?

M. GALLO.- Comme tous les autres médicaments hypolipémiants, il y a un petit impact sur le HDL de cholestérol qui suit la baisse du cholestérol total. Ce n'est pas significatif et en pratique clinique, honnêtement, on n'a pas trop d'intérêt parce que ce qui nous intéresse le plus, c'est plutôt la baisse sur le non-HDL de cholestérol, sur toute cette partie du cholestérol qui est véhiculé aussi dans les lipoprotéines riches en triglycérides et qui contribue aux risques cardiovasculaires résiduels. Là, il y a eu aussi des analyses en post-hoc chez des populations plutôt métaboliques avec des épidémies athérogènes et des IMC élevés, où il y a une diminution significative de ce non-HDL de cholestérol.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci beaucoup, Monsieur Gallo. Je vous crois que vous nous avez bien éclairés pour que nous puissions prendre nos décisions sur ce médicament. Merci beaucoup. Je vais vous demander de vous déconnecter, et nous allons en rediscuter.

(Antonio Gallo quitte la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que Hugues voulait prendre la parole ? Je suis désolé.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui. Merci, Michel. Je vais peut-être poser la question à Pierre Attali. N'est-ce pas surprenant que le bénéfice soit de façon plus évidente, mis en évidence sur la prévention primaire que la prévention secondaire ? Parce qu'on peut s'imaginer un peu naïvement que c'est chez les patients les plus graves qu'il est le plus aisé de mettre en évidence l'effet d'un médicament. Ça, c'est ma première question.

Ma deuxième question plus générale, c'est que je n'arrive pas bien à comprendre, avec tout ce qui a été dit, si l'ézétimibe est un comparateur pertinent ou pas dans ces différentes populations. Merci.

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT.- Merci pour ces questions. L'ézétimibe a une très faible efficacité, de l'ordre de 10 %. Lorsque l'ézétimibe, en plus, est prescrit seul, on a très peu de baisse du LDL-cholestérol, avec également parfois des myalgies et des effets indésirables. C'est un traitement utile, mais il n'est pas majeur, à mon sens, dans la prise en charge, sauf en synergie avec les statines.

En prévention secondaire, on insiste davantage pour introduire des statines. Agissant sur le même mécanisme d'action, même si c'est en amont, on peut s'attendre à une moindre efficacité dans ce cas, puisqu'il y a plus de prescriptions de statines un peu forcées. Parce qu'on insiste beaucoup en tant que clinicien pour garder tout de même une petite dose de statines en prévention secondaire, ce qu'on ne fait pas en prévention primaire. On abandonne très vite la prescription statine, dès qu'il y a une intolérance, on n'insiste pas. Cela peut être un élément d'explication.

J'avais une question que je voulais poser, j'y ai pensé après-coup, c'est l'effet sur la Lp(a) qui pourrait expliquer ce décrochage entre l'efficacité clinique, qui est tout de même du même ordre que les autres molécules, qui est une réduction du risque absolu de 1,6 %, et la baisse qui est intermédiaire du LDL cholestérol. Il y a peut-être d'autres mécanismes qui agissent, peut-être sur la Lp(a), mais je n'ai pas vu cette information.

Je ne sais pas si j'ai répondu à la question de Hugues.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert et Mathieu, et on s'arrête parce qu'il faut que l'on passe au vote, certainement, sur ce dossier.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je vais revenir sur la valorisation de ce dossier, puisque tout de même l'élément majeur, c'est la comparaison à un placebo alors que des comparateurs existaient. Tout le monde l'a rappelé, et la cheffe de projet en premier. Si on tient compte de la doctrine, normalement, le laboratoire ne peut pas nous revendiquer un SMR important, mais plutôt un SMR modéré, puisque le comparateur existe. J'ai bien entendu ce qu'a dit Pierre, mais il aurait fallu qu'ils se comparent pour pouvoir dire qu'il apparaît en deuxième ligne ou en troisième ligne. Aujourd'hui, ce sont des suppositions. Or, nous avons besoin de preuves, on ne

les a pas et le comparateur existe, en France. À ce titre, je ne crois pas qu'on ait relevé un SMR important. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mathieu ?

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Juste pour prolonger cela, je me demandais si nous faisons une évaluation primaire et secondaire unique, parce que les situations paraissent différentes, notamment sur les comparateurs, comme vient de l'évoquer Albert.

Juste une petite remarque sur la *surrogacy* du LDL. Elle est validée dans les hyperlipidémies, mais en prévention du risque cardiovasculaire, c'est nettement moins clair. Je ne suis pas si surpris de cette décorrélation qui a été évoquée par Pierre entre l'efficacité clinique et l'efficacité sur le LDL. On sait qu'en prévention primaire et secondaire, quand on mélange tout cela, la *surrogacy* n'est pas si nette. C'est une petite remarque.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Géric, un bref commentaire, s'il vous plaît.

M. MAURA, CNAM.- On n'a pas le temps, mais c'était pour comprendre ce que Monsieur Attali avait dit, parce que je crois que je n'ai pas compris. Vous avez dit que c'était mieux en termes de tolérance. Je pense que vous en parliez par rapport aux statines. Encore une fois, ma question qui précédait votre remarque, c'était par rapport aux deux autres qui sont sur le marché : les anti-PCSK9, qui sont normalement les CCP, et pour lesquels, pour le coup, la tolérance semble tout de même meilleure chez ces deux produits que chez celui qu'on juge aujourd'hui, pour les raisons évoquées par notre expert, en particulier l'hyperuricémie.

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT.- Effectivement, je pensais aux statines uniquement.

M. MAURA, CNAM.- Vous ne le placez pas, dans votre pratique, avant les anti-PCSK9 ?

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT.- Pour l'instant, je n'en ai pas la pratique, mais je verrai sa position volontiers entre les deux. C'est dans cette optique que je le voyais. Lorsque l'on a besoin d'une efficacité très importante pour faire baisser un LDL en dessous de 0,55 gramme par litre en prévention secondaire, ou en dessous de 0,7 puisque pour les inhibiteurs de PCSK9, la prise en charge se fait pour un LDL au-dessus de 0,7 gramme par litre, l'efficacité est moindre que les inhibiteurs de PCSK9. Par contre, on n'a pas de comparaison.

M. MAURA, CNAM.- Oui, il faut surfer sur l'effet. Et l'effet, on n'en a pas. Très bien.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Peut-on passer la diapositive sur les périmètres sur lesquels nous avons à voter, s'il vous plaît, puisqu'il faut qu'on vote dans l'entièreté de l'AMM. On va peut-être commencer d'abord par celle qui est revendiquée par le laboratoire. C'est l'inverse.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous préférez qu'on commence par l'autre ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que ce serait peut-être plus simple. Prévention primo-secondaire du risque cardiovasculaire. Dans le cadre de la réflexion que nous avons eue au

bureau, nous avons envie de suivre ce que nous proposaient les experts : c'est-à-dire dans ce contexte un SMR important et une ASMR V, et voter à la fois la prévention primaire et la prévention secondaire. Comme le disaient certains experts tout à l'heure, ce qui était le plus important finalement, ce n'était pas tellement la prévention primaire ou secondaire, mais c'est le haut risque, et le risque élevé.

Je vous propose de voter dans un premier temps sur ce périmètre. Nous considérons qu'il n'y avait pas, bien sûr, d'ISP à proposer dans le contexte. Je vous laisse voter.

Un intervenant.- Pardon, Michel, je vois sur la diapositive, deux ASMR en fonction du risque de prévention primaire ou secondaire.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est la revendication du laboratoire. Mais nous pensions qu'il fallait faire le vote dans la prévention primaire et secondaire, comme le disait tout à l'heure l'expert d'ailleurs, et voter un SMR important pour nous et une ASMR V, en suivant ce que disaient Jean-Claude Daubert et Monsieur Gallo.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne précise pas haut risque ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est risque élevé.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- C'est marqué : risque haut à très haut, dans le périmètre.

Une cheffe de projet pour la HAS.- La proposition du laboratoire correspond à la population de l'étude. Ce serait chez les patients à haut ou très haut risque cardiovasculaire, intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées en prévention secondaire et en prévention primaire. Ils ont revendiqué du IV en prévention primaire parce qu'ils ont justifié ça par le fait que selon eux, il n'y avait aucun comparateur cliniquement pertinent en prévention primaire, ce qui n'est pas totalement vrai parce que REPATHA et PRALUENT ont une indication, certes dans un périmètre restreint, mais ils sont tout de même là.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Mais pas chez les intolérants aux statines, c'est ça la différence ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais il ne nous semblait pas utile de faire la différence.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sans données de morbi-mortalité ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On a des données de morbidité.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour les concurrents, vous voulez dire ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, pour les concurrents, en primaire.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les concurrents, effectivement, en prévention primaire qui ne portent que sur la dyslipidémie n'avaient pas de données de morbi-mortalité, il n'en avait qu'en prévention secondaire.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- C'est tout de même une différence que je considère vraiment importante, compte tenu justement de la présence de *surrogacy* dans cette situation.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Moi aussi.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous ne considérez pas que ce qu'on nous a dit tout à l'heure que ce qui était important, c'était le haut risque ?

Je crois que si on saucissonne trop, ce sera peut-être un peu compliqué tout de même. Je vous propose d'assimiler les deux.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP, j'ai 20 voix contre l'ISP. Pour le SMR : 15 voix pour important, 5 voix pour modéré. Pour le niveau d'ASMR : 20 voix pour le niveau V. Pour le SMR miroir : 18 voix pour insuffisant, 2 voix pour faible.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On passe à l'autre périmètre, c'est-à-dire celui qui n'est pas revendiqué par le laboratoire dans le cadre des dyslipidémies. C'est une indication qui n'est pas sollicitée. La quantité d'effets, comme vous l'avez souligné, est modeste uniquement sur le LDL et le cholestérol. Il y avait des comparateurs actifs, il n'y a pas eu de comparaison avec un comparateur actif. La question est de savoir si on l'aligne ou si, le SMR insuffisant, dans ce contexte et dans cette indication, en l'absence de comparateur et de l'effet modeste, peut se justifier. On vote, s'il vous plaît, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Concernant l'ISP, 20 voix contre. Concernant le SMR, j'ai 10 voix pour faible, 10 voix pour insuffisant. Pour l'ASMR, V. C'est la voix du Président qui l'emporte.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est SMR, insuffisant. Très bien, merci.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Ce médicament a le statut de médicament d'exception, je présume ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, normalement. Géric va nous dire, mais on n'a pas prévu.

M. MAURA, CNAM.- Géric ne peut plus demander. Il sera probablement sous demande d'entente préalable comme les anti-PSK9, donc ça suffit, je pense. Pas de demande de ma part.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

l'acte, 13

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