



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. PRALUENT – Extension d'indication

M. LE PRÉSIDENT.- Nous poursuivons l'ordre du jour. PRALUENT : chef de projet [REDACTED], qui est là-bas ; rapporteurs, Jean-Claude Daubert ne sera pas présent pour des raisons de santé, mais il a fait un rapport, et François Gueyffier, ici présent. Il y a une contribution d'une association de patients.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous demandons à M. Dufour de bien vouloir quitter la salle pour des histoires de liens.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous voyez aujourd'hui une demande d'inscription dans une extension d'indication des spécialités PRALUENT, alirocumab, en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires.

Pour faire un rappel, PRALUENT était à l'origine inscrit et indiqué dans les hypercholestérolémies primaires et les dyslipidémies mixtes qui incluaient l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote l'hypercholestérolémie non familiale et les dyslipidémies mixtes.

Aujourd'hui, en 2019, ils ont l'extension d'indication chez l'adulte ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-cholestérol en complément de la correction des autres facteurs de risque, soit en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autre thérapie hypolipémiante (là, c'est un traitement de deuxième intention ou plus), soit seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Pour faire un récapitulatif entre les différents inhibiteurs de la PCSK9 qui existent, il y a REPATHA (evolocumab) et PRALUENT (alirocumab). Ils ont exactement les mêmes indications thérapeutiques excepté sur l'hypercholestérolémie familiale homozygote où seul REPATHA a cette indication.

Pour faire un rappel des différentes évaluations, PRALUENT était venu en 2016 pour une demande d'inscription pour l'hypercholestérolémie primaire et les dyslipidémies mixtes où, sur la base de différentes études qui avaient évalué uniquement un critère biologique qui était le LDL-cholestérol, il avait obtenu un SMR insuffisant.

Il était revenu en 2017 avec une seconde demande d'inscription uniquement dans les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes sur la base de l'étude ODYSSEY ESCAPE. Il a obtenu un SMR important et une ASMR IV dans une sous-population de l'indication, les patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlés qui nécessitaient des LDL-aphérèses.

En 2019, il revient dans une extension d'indication en prévention secondaire, sur la base d'une étude de morbi-mortalité ODYSSEY OUTCOMES.

Pour rappel, REPATHA avait fait sa demande initiale en 2015 dans l'indication hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte ainsi que dans son indication hypercholestérolémie familiale homozygote que n'a pas PRALUENT. Il avait obtenu un SMR important et une ASMR IV dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote et un SMR insuffisant comme PRALUENT sur la base d'études avec un critère biologique dans les autres indications.

Vous l'avez revu récemment, en 2018, dans le cadre d'une réévaluation dans les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes sur la base de l'étude REPATHA Apheresis et vous aviez attribué un SMR important et une ASMR V dans la même sous-population que PRALUENT. Et dans l'extension d'indication en prévention secondaire, l'indication qui nous intéresse aujourd'hui, sur la base de l'étude de morbi-mortalité FOURIER, vous aviez attribué un SMR important et une ASMR V dans une sous-population et en troisième intention après statine à dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe.

Nous revenons à la prévention secondaire pour PRALUENT.

Bien que l'indication de l'AMM et que l'étude de morbi-mortalité ODYSSEY OUTCOMES soient en deuxième intention uniquement en association avec une statine, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV et un ISP important dans une sous-population, en troisième intention, chez les patients avec un antécédent de syndrome coronarien récent, inférieur à un an, et qui ont un taux de LDL non contrôlé malgré un traitement par statine à dose maximale tolérée associée à de l'ézétimibe.

Concernant l'étude ODYSSEY OUTCOMES, il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, randomisée en double aveugle multicentrique comparative versus placebo. Elle avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'alirocumab versus placebo sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients adultes qui ont présenté un syndrome coronarien récent (inférieur à un an) et qui avaient des taux de lipides non contrôlés malgré un traitement stable par une statine de forte intensité, atorvastatine ou rosuvastatine, à dose élevée ou à dose maximale tolérée associée ou non à d'autres traitements hypolipémiants.

Les patients ont été randomisés dans deux groupes, soit le groupe alirocumab par voie sous-cutanée à une dose initiale de 75 mg toutes les deux semaines. Des ajustements étaient possibles pour atteindre un taux cible de LDL-c entre 30 et 50 mg/dl, qui est un taux plus strict que les recommandations qui doivent être inférieurs à 70 mg/dl. Si le taux de LDL-c était très bas (inférieur à 15 mg/dl), le patient passait sous placebo. Le deuxième bras de traitement était le placebo par voie sous-cutanée.

Concernant le critère de jugement principal, c'est un critère de morbi-mortalité combiné. C'était un délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur, confirmé en aveugle par

un comité d'adjudication indépendant. Il était composé de décès d'origine coronaire, d'IDM non fatal, d'AVC ischémique fatal ou non fatal, d'angor instable nécessitant hospitalisation.

Il y avait sept critères hiérarchisés. Les quatre premiers étaient des critères de morbi-mortalité, et les trois derniers étaient des critères de mortalité uniquement avec les décès coronaires, puis les décès cardiovasculaires et les décès d'origine toute cause.

Cette étude a inclus 18 924 patients, d'âge moyen de 59 ans. On avait peu de patients âgés de plus de 75 ans avec uniquement 5 %. 92 % des patients étaient qualifiés avec un taux de LDL-c supérieur à 70 mg/dl. Le taux moyen à l'inclusion de LDL-cholestérol était de 92 mg/dl. L'ancienneté moyenne du syndrome coronarien aigu était de 3,6 mois. Concernant le traitement hypolipémiant de fond, on avait la majorité des patients (89 %) traités par de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine à dose élevée. 8,5 étaient traités à dose faible ou modérée en raison d'une intolérance à ces statines. Uniquement 3 % étaient traités par une association statine + ézétimibe.

Comme le protocole le prévoyait, 8 % des patients traités par alirocumab au cours de l'étude ont interrompu le traitement pour recevoir un placebo en raison d'un LDL inférieur à 15 mg/dl. La durée moyenne de suivi de l'étude était de 2,8 ans.

Concernant les résultats d'efficacité, sur le critère de jugement principal, après un suivi médian de 33 mois, nous voyons une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs sous alirocumab par rapport au placebo avec une différence absolue de 1,6 % entre les traitements. Concernant les critères secondaires hiérarchisés, nous voyons une supériorité de l'alirocumab versus placebo sur les quatre premiers critères de morbi-mortalité. Je vais vous les lire.

Le premier critère secondaire hiérarchisé comportait les décès d'origine coronaire, les IDM non fatals, les hospitalisations pour angor instable ou les revascularisations coronaires pour ischémie myocardique. Sur ce critère, nous avons une différence absolue de 1,6 %.

Concernant le deuxième critère qui comportait les décès d'origine coronaire ou les IDM non fatals, on a une différence absolue de 1,1 %.

Concernant le troisième critère qui était des événements coronariens non fatals, des décès cardiovasculaires ou des AVC ischémiques non fatals, on a une différence absolue de 1,9 %.

Le dernier critère de morbi-mortalité significatif, qui comportait les décès toutes causes, les infarctus du myocarde non fatals et les AVC ischémiques non fatals, on a une différence absolue de 1,6 % en faveur de l'alirocumab.

Après, le cinquième critère qui était les décès d'origine coronaire, on n'a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes : 2,2 % dans le groupe alirocumab versus 2,3 % dans le groupe placebo. Là, nous avons une différence non significative.

Comme aucune différence n'a été observée sur ce critère, l'analyse hiérarchisée a été interrompue. On ne peut pas regarder les autres critères de mortalité qui était la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes.

C'est un petit schéma pour rappeler les différentes populations entre REPATHA et PRALUENT.

Pour REPATHA, on n'avait pas de notion de temps au niveau de ces événements cardiovasculaires. Ils comportaient des patients atteints d'infarctus du myocarde, d'AVC non ischémiques ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. L'étude pour PRALUENT comportait des patients qui avaient un syndrome coronarien aigu récent, qui comportait les infarctus du myocarde et de l'angor instable. La population commune aux deux spécialités est les patients avec infarctus du myocarde récent.

Voilà !

Du coup, je vais peut-être laisser la parole.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a le rapport de M. Daubert et puis François.

[REDACTED], pour la HAS.- Il m'a dit clairement les parties que je devais lire.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est très long, mais tu le connais par cœur et tu peux prendre les notions importantes.

[REDACTED], pour la HAS.- Le premier point était que le design entre l'étude FOURIER et ODYSSEY OUTCOMES était très voisin. Elles différaient toutefois par les populations cibles : l'étude FOURIER couvre toutes les manifestations cliniques de la maladie athéro-thrombotique (des patients qui avaient des IDM, des AVC ischémiques ou des AOMI) alors que l'étude ODYSSEY-OUTCOMES se limite aux patients avec antécédent récent de syndrome coronarien aigu. La population d'ODYSSEY est donc plus homogène que celle de FOURIER. Le choix de cette population explique probablement le taux deux fois plus élevé d'événements coronaires non fatals au cours du suivi dans le groupe contrôle d'ODYSSEY.

Le deuxième point porte sur l'effet sur le critère principal composite. Il dit qu'il est identique entre les deux études avec un risque relatif de 15 %. L'écart des courbes est progressif et continu indiquant un effet clinique réel et soutenu même si la quantité d'effet est globalement modérée. Le risque absolu est respectivement de 1,5 % dans l'étude FOURIER et 1,6 % dans l'étude ODYSSEY. Dans les deux études, le bénéfice clinique porte principalement sur les événements majeurs non fatals, qui sont l'infarctus du myocarde et les AVC. La mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes ne sont pas réduites dans FOURIER alors qu'une tendance favorable pour la mortalité toutes causes est observée dans ODYSSEY.

Il mentionne que le taux de LDL pris dans l'étude est en rapport avec les recommandations internationales.

Il conclut de la façon suivante : « Compte tenu des résultats de l'étude ODYSSEY et de l'avis rendu pour REPATHA en 2018, il est logique d'attribuer à PRALUENT pour la demande d'inscription d'extension d'indication un SMR important. » Concernant la population cible, la proposition suggérée de la limiter aux patients avec LDL-c de plus de 1 g/l sous traitement hypolipidémiant optimisé n'est pas formellement supportée par les preuves.

Concernant l'ASMR, il mentionne que le laboratoire demande une ASMR IV. REPATHA n'avait pas obtenu d'ASMR dans cette extension d'indication. Les arguments qui pourraient conforter la demande pour PRALUENT sont : une population mieux ciblée de coronariens avec antécédent récent de syndrome coronarien aigu ; et la constatation d'une réduction de mortalité toutes causes, mais qui ne peut être formellement retenue comme preuve du fait d'une réduction non significative de la composante mortalité du critère composite principal.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED] François.

M. le P^r GUEYFFIER.- Merci beaucoup pour ce rappel complet, notamment des points soulevés par Jean-Claude.

En complément, je vais me focaliser sur les points qui me paraissent vraiment importants. Un point méthodologique dans la hiérarchie des critères, comme rappelé par [REDACTED], la mortalité totale, si nous la regardons comme cela isolément avec un intervalle de confiance à 95 % qui n'incluent pas la valeur 1, est strictement ininterprétable au vu de la hiérarchie des critères multiples pour la maîtrise du risque absolu. Il faut donc considérer que l'étude ODYSSEY n'apporte pas d'information sur la réduction de mortalité totale avec l'alirocumab. C'est un point fondamental, si nous voulons nous respecter avec notre doctrine.

Il y a plusieurs points intéressants à observer au sein de l'étude. C'est le deuxième médicament de la famille des anti-PCSK9 apportant un effet absolument remarquable sur le cholestérol LDL, mais ce n'est qu'un critère intermédiaire. Nous pouvions avoir des sueurs froides avant en disant : « Ce n'est pas possible de baisser le cholestérol à de tels niveaux, ce sera forcément mal toléré. » Sur les durées d'observation de plusieurs années, visiblement, la tolérance est agréablement surprenante. On balaye un peu des craintes de dire que ce sera dramatique de supprimer le cholestérol avec des proportions pareilles.

Moyennant quoi, il n'y a pas de proportionnalité entre cette baisse de cholestérol « faramineuse », parce que les gens n'étaient pas loin de la cible de 0,7 qui était exigeante. Là, nous appuyons sur le champignon, nous baissions de moitié le taux qui est déjà bas. Il ne se passe pas grand-chose, si ce n'est qu'il y a moins d'infarctus, mais ce n'est pas proportionnel. Cela nous dit que le cholestérol n'est pas inintéressant, mais cela n'explique pas tout. C'est remarquablement clair.

Un point sémantique : le terme d'objectif thérapeutique : c'est peut-être notre école lyonnaise pharmacologique qui est peut-être un peu exigeante. Mais pour nous, un objectif thérapeutique, ce sont des choses qui sont utiles pour le patient. L'abaissement du LDL : le patient ne nous remerciera pas d'avoir baissé son LDL. Ce n'est pas le but. L'objectif, c'est

vraiment la réduction des accidents morbi-mortels. Il faut faire attention dans les textes issus de la Commission à ne pas confondre la cible de cholestérol qui peut servir à recruter les patients, aider à manier un médicament mais qui ne doit pas être confondu avec l'objectif réel qui est la réduction de la morbi-mortalité.

La population cible de l'AMM : selon la cholestérolémie, si on définit qui que ce soit comme exigible selon la cholestérolémie, c'est pour reproduire les critères d'inclusion, parce qu'on ne peut pas s'écarter de ces critères d'inclusion dans les études, mais cela reste parfaitement arbitraire. Là, ils ont arbitrairement décidé d'arrêter l'alirocumab chez les gens dont la cholestérolémie était tellement basse que cela leur faisait vraiment peur, maintenant, c'est peut-être ceux qui auraient le plus bénéficié du traitement. Allez savoir ! C'est de l'arbitraire. Il est logique de garder ces critères d'inclusion, mais ils n'ont pas de fondement scientifique dans la mesure où nous n'avons pas comparé d'autres sous-populations qui avaient des cholestérolémies différentes pour dire qu'ils avaient un bénéfice différent.

Il est très important de garder à l'esprit, comme c'est très bien illustré sur le graphique, que les populations evolocumab/alirocumab sont différentes. Ici, nous nous intéressons uniquement à la prévention secondaire post-syndrome coronarien aigu. Un autre point par rapport à la définition de la population cible, c'est la notion d'ézétimibe. Je ne sais pas ce qu'il y a derrière l'esprit du fabricant, mais si on applique strictement les critères d'inclusion dans l'étude, l'ézétimibe n'a rien à voir. Il a été prescrit à 3 % des patients. Mettre cela en troisième intention après l'ézétimibe, je ne sais pas quelle est la justification. Je ne me prononce pas dessus et je ne veux pas me prononcer dessus.

La tolérance : c'est des scores de qualité de vie identiques entre les groupes. L'incidence des diabètes est identique entre les groupes. Il n'y a pas grand-chose à se mettre sous la dent pour dire que ce sont des traitements difficiles à tolérer. Ce sont des injections sous-cutanées.

J'insiste sur le fait qu'il faudrait mettre dans le résumé de l'avis que les informations sur lesquelles se base la décision sont obtenues sur une durée médiane de 2,8 ans et qu'on ne peut pas dire ce qui se passe après.

Pour moi, les deux médicaments, sur des populations différentes, beaucoup plus large pour evolocumab et beaucoup plus restreinte pour l'alirocumab d'aujourd'hui, nous avons sur ces populations un bénéfice indiscutable sur les accidents cardiovasculaires essentiellement non mortels. Nous n'avons pas de gain évident sur des accidents mortels ni de gain démontré sur la mortalité totale. Pour moi, il n'y a aucune raison de dissocier la position que nous avons eue pour l'evolocumab de celle que l'on va avoir pour l'alirocumab. SMR important, cela paraît évident. Pour l'ASMR, je n'ai pas de raison de dissocier la proposition d'ASMR V faite pour l'evolocumab ou REPATHA. Pour moi, PRALUENT, c'est ASMR V, il n'y a pas de raison de faire autrement.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ton exposé en phase avec celui de Jean-Claude Daubert, qui est précis.

Les associations de patients se sont prononcées.

M^{me} SIMONIN.- Nous avons une contribution de l'AFDOC, Association française des opérés du cœur du centre Val de Loire. Ils ont récupéré les données par les adhérents de leur association. Cela reste très limité comme contribution. Ils notent, sur l'impact de la maladie, les notices qui listent les effets indésirables qui apparaissent anxiogènes pour les patients. Je rapporte ce qu'ils ont écrit. Un léger impact financier sur les restes à charge. Certains présentent quelques difficultés.

L'expérience des thérapeutiques actuelles : ils reprennent les utilisations d'un médicament comme inconvénient des effets indésirables. Ils sont focalisés là-dessus. Des traitements à domicile avec prise de médicament journalier et des examens biologiques une à deux fois par an, ce qui leur pose un problème.

Les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique, c'est de permettre aux patients une guérison, la prise à long terme d'un médicament et ne pas faire de prises de sang régulières mais une fois par an pour faire un bilan de cholestérol. Ensuite, ce qu'ils attendent de la nouvelle thérapeutique évaluée, c'est faciliter l'usage de la qualité de vie. L'efficacité n'est pas toujours au rendez-vous. Trop d'effets indésirables pour ce type de médicament. Je ne sais pas du tout dans ce qu'ils mettent s'ils ont eu des adhérents sous ce traitement.

Les patients, en synthèse, souhaitent des médicaments avec peu d'effets indésirables, des notices d'utilisations plus lisibles et mieux compréhensibles (trop technique par les termes utilisés aujourd'hui).

M. Le P^r THIERRY.- Il y a une deuxième, l'ANHET. Je pense que c'est une association de patients hypercholestérolémie familiale (un peu près 300 personnes). C'est beaucoup plus long. Je ne vais pas lire tout. Je vais faire une synthèse.

Ils attendent énormément des anti-PCSK9. La baisse du LDL est perçue comme très importante pour eux. Ils en attendent une diminution du vieillissement des artères avec le dépôt de plaques d'athéromes et une diminution du nombre d'infarctus, des interventions de revascularisation et des AVC.

Il y a au moins trois ou quatre expériences patients rapportées, dont l'une qui oppose l'administration de PRALUENT versus l'aphérèse, qui est vue très positivement. Ils disent aussi que visiblement quelques patients paient le médicament de leur poche et trouvent insupportable que ce soit disponible dans d'autres pays européens et pas en France.

En synthèse, ils attendent beaucoup de ce médicament.

M. LE PRÉSIDENT.- L'association regroupe plutôt les hypercholestérolémies familiales.

M. Le P^r THIERRY.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela complète bien le premier avis d'association de patients qui était plus généraliste.

Je souscris complètement à ce qu'a dit François pour décrire les effets, la comparaison des effets. Une chose est surprenante : dans les essais, en cardiovasculaire, on isole toujours les mortalités toutes causes et les mortalités avec des critères composites (décès cardiovasculaires, infarctus, angor instable, etc.). Cela sort et la mortalité totale ne sort pas. Si nous attendions, que se passerait-il ? Tout de même, si nous diminuons le nombre d'infarctus, le nombre d'AVC, le risque d'angor, à terme, nous aurons quand même une influence sur la mortalité toute cause. Il faudrait attendre trop longtemps ou mon raisonnement est faux ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Plusieurs choses se combinent. Il y a le fait que les patients ont déjà des médicaments qui réduisent leur taux d'accidents, dont certains mortels. Les gens sont moins à risque que s'ils ne prenaient pas de médicaments (aspirine, bêta-bloquants, AEC, statine). Ce sont des médicaments qui abaissent fortement le risque et le risque de décès.

Ensuite, il est vrai qu'il faut 20 000 patients suivis presque trois ans pour montrer un gain, qui, sur le plan statistique, est indiscutable. Sur la mortalité totale avec des populations à moindre risque, cela devient plus compliqué. Il faudrait les suivre plus longtemps et en suivre plus.

Puis il y a peut-être un plancher que l'on n'arrivera pas à défoncer, un risque résiduel qui va peut-être être compliqué.

La première étude avec les statines, l'étude 4S de morbi-mortalité, notamment chez des Suédois avec une bonne dose de statines chez des gens qui venaient de faire un infarctus et qui avaient une hypercholestérolémie. Là, il y avait un gain sur la mortalité totale. C'était le critère de jugement principal. Mais depuis, il n'y en a pas d'autre étude ayant eu ça comme critère de jugement principal. C'est trop risqué ! Ils risquent trop de se planter. S'ils l'avaient mis comme critère principal, ils y seraient arrivés, mais ils ne l'ont pas fait. Ils n'ont pas pris ce risque. Ils ont pris d'autres risques. Du coup, avec la stratégie qu'ils ont suivie, ils ne peuvent pas conclure sur la mortalité totale. Notre travail est d'être fermes sur notre doctrine et d'être pédagogues et de dire qu'il n'y a pas de démonstration sur la mortalité totale. Nous ne devons pas en tenir compte dans l'ASMR par rapport aux autres produits disponibles.

M. LE PRÉSIDENT.- La situation devient un peu compliquée. Tu penses qu'ils auraient pu sortir sur la mortalité totale en la mettant en objectif primaire ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Il aurait fallu ne pas consommer... Ils n'ont pas fait d'analyse intermédiaire très consommatrice. S'ils l'avaient mis en tête de leur hiérarchie... C'est le problème. Si tu savais a priori ce qui allait sortir... ils n'ont pas fait cette stratégie. A posteriori, nous pouvons tout reconstruire et dire n'importe quoi.

M. LE PRÉSIDENT.- Par ailleurs, les effets sont extraordinaires sur les autres causes.

M. le P^r GUEYFFIER.- « Extraordinaire », on évite 10 % des incidents. Ce n'est pas extraordinaire. C'est pourquoi il faut 20 000 patients. C'est un plus. Il n'y a pas de problème. Il y a un niveau de preuve fort, une tolérance correcte sur trois ans (un peu moins). On ne peut pas aller au-delà.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait. Tu as raison de rappeler les éléments de notre doctrine.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai des questions naïves. La première, est-ce que la taille de l'effet dans cet essai est comparable aux autres essais cardiovasculaires ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Aux autres essais avec évolocumab, oui. Avec les statines avant, il n'y avait de traitement systématique, non, c'était un peu plus important. Là, c'est du 10 à 15 % de réduction de risque. Avant, c'était plutôt 25 à 30 %. Au fur et à mesure que l'on en enlève, c'est un peu plus compliqué.

M. le D^r KOUZAN.- On monte dans l'asymptote. Comment expliquer une baisse extrêmement importante du end point biologique sans qu'il y ait une traduction proportionnelle sur le end point clinique. Est-ce que ce qui est important, ce n'est pas ce qui est dans le sang mais ailleurs, ou le cholestérol n'est-il qu'un levier dans un réseau ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Je ne t'ai pas payé pour me poser la question, puisque j'aime beaucoup ce genre de question. Il est clair que pour moi, il n'y a pas de proportionnalité, et du coup, il n'y a pas de règle fiable qu'on puisse édicter sur les cibles de cholestérolémie. Ce n'est pas un repère absolu. Loin de là ! Sur le plan physiopathologique, il n'y a sûrement pas que la cholestérolémie qui explique ce que l'on observe avec les statines et avec ces médicaments. C'est plus compliqué. Je pense que nous ne savons jamais ce qui fait que... C'est pourquoi il est indispensable d'évaluer ces médicaments sur les critères fiables et pertinents.

M. LE PRÉSIDENT.- Ceci dit, il y avait l'étude très intéressante avec des cholestérols vraiment peu élevés, voire normaux, réalisée en Écosse. Elle avait fait grand bruit, car on se disait qu'à ce rythme, nous allions traiter les deux tiers ou les trois quarts de la population avec toujours un effet bénéfique. J'étais à la commission d'AMM à l'époque. Il y avait eu une longue discussion pour savoir à quel niveau il faut fixer la barre pour avoir un bénéfice intéressant.

M. le P^r GUEYFFIER.- L'étude HPS faite au Royaume-Uni avait recruté des patients jusqu'à des cholestérolémies totales de 3,5 mmol, ce doit être le 90^e percentile vers le bas, soit quasiment tout le monde. La cholestérolémie initiale chez les gens non traités ne prédit en rien le bénéfice que l'on va avoir. Ce n'est pas un marqueur prédictif même des gens avec une cholestérolémie basse.

En fait, nous avons des LDL de départ de 0,7. C'est déjà bas. C'est une cible assez exigeante et on les abaisse encore beaucoup plus bas. Aujourd'hui, le cholestérol, nous ne savons pas trop. Cela ne précise pas si les gens vont répondre en termes de risque. À mon avis, cela ne sert plus à rien pour guider le traitement. En les mettant avec un cholestérol dans les chaussettes, ils ont le même bénéfice.

M. Le P^r THIERRY.- Pour aller dans le même sens que François, il faut être prudent. Cela n'a rien à voir dans l'indication, mais les derniers résultats de la Human health study publiés dans *Neurology* montrent qu'un LDL très bas est associé à une augmentation du risque d'AVC hémorragique.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'était déjà craint dans l'étude 4S. Ils avaient bien surveillé les AVC, car ils avaient peur d'un surcroît de risque d'AVC. Nous avons toujours constaté avec les statines (et si c'est confirmé) qu'en baissant le cholestérol total et LDL, on diminue le risque d'AVC ischémique. Par contre, avec les statines, en méta-analyse, cela sort : on augmente le risque d'AVC hémorragique. On augmente aussi un peu le risque de diabète (d'évolution vers un diabète avéré notamment chez les gens en surpoids). Il y a l'air d'avoir des effets indésirables qui sont assez communs aux médicaments qui diminuent la cholestérolémie. C'étaient des effets indésirables connus qui à cet horizon de temps de quelques années ne réduisent quasiment pas le bénéfice sur les critères pertinents.

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis toujours un peu perplexe. Ce sont des études à 20 000 patients. On arrive toujours à sortir de la statistique. Quand on voit les différences absolues entre les deux bras, on s'aperçoit que sur les infarctus non fatals, cela ne sort pas ; sur les décès, cela ne sort pas ; cela sort un peu sur l'accident ischémique ; cela sort un peu sur l'hospitalisation. Les bénéfices sont de l'ordre de 1 ou 2 %. Certes, en petit, c'est très significatif, mais je n'ai pas l'habitude de faire cette gymnastique, mais il faut traiter combien de patients pour éviter un infarctus ou un incident vasculaire ? Cela me paraît absolument colossal.

Quand on t'écoute (et j'entends tes critiques et tes conclusions), on a l'impression qu'il faut traiter 100 % de la population et nous serions à 1,8 au lieu de 1,1 de bénéfice. Cela me fait un peu peur.

Quel est le bénéfice réel en santé publique de ce type de produits dans les situations qui sont envisagées là ? Je ne parle pas des hypercholestérolémies familiales, etc. C'est un autre sujet où ces produits sont bienvenus. 1,1 % de différence absolue versus placebo, c'est quoi ?

Quand on dit que gagner cinq mois en survie sans progression, on explique que c'est « peanuts », et là, on gagne 1,1 %, et il faut s'agenouiller.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai que le nombre de décès ou d'accident évité par nombre de patients traités, cela se calculait avant. Là, ils ne l'ont pas calculé.

M. le P^r GUEYFFIER.- On peut le calculer sur le critère principal qui n'est pas le plus pertinent mais qu'il regroupe différentes choses, notamment les angors instables avec les hospitalisations. C'est 1,6. En gros, c'est entre 1 et 2 % selon le type de critère. Du coup, c'est un accident évité tous les 50 à 100 patients traités sur trois ans. Sur les décès, théoriquement, nous n'avons pas à en parler, mais ce serait 0,6 %, il faut en traiter plus pour éviter les décès, mais la démonstration n'est pas apportée.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je rejoins l'avis de Bernard. Quand on regarde les courbes de Kaplan Meier, il faut avoir une loupe qui grossit plus de six fois pour voir quelque chose, sinon on ne voit pas d'effet.

Mais ce n'est pas le problème essentiel de cette étude. Je ne vois pas comment nous pouvons positionner ce produit. Il y a deux possibilités : soit on le positionne en deuxième intention, à la place de l'ézétimibe, et dans ce cas, il aurait fallu un essai versus ézétimibe, ce qui n'est pas le cas ; soit on le positionne en troisième position après échec de l'association statine-ézétimibe, et nous avons une étude versus placebo, mais chez des patients qui ont déjà l'association statine-ézétimibe. Or, dans l'étude, c'est 3 % des patients.

La revendication de la firme, c'est chez les patients n'ayant pas réussi à atteindre leur cible thérapeutique alors qu'ils sont traités par statine-ézétimibe. Je ne vois pas comment on peut valoriser le produit alors que nous ne savons pas comment le positionner. Si la firme souhaite le positionner versus l'association statine-ézétimibe, nous n'avons aucune étude prouvant l'intérêt de ce produit.

Une fois de plus, 1,6 %, je considère que ce n'est pas important comme effet si nous nous rapportons à ce que nous disons pour les cancers. Quand on gagne quatre mois, on considère que ce n'est pas très important. 1,6... Pour finir avec l'histoire de nombre de patients à traiter, je n'aime pas cet indicateur. On a l'impression de ne pas rendre service à tous les autres patients traités. Pour couper, vous pouvez le calculer facilement : il suffit de faire l'inverse de la différence absolue sur une échelle qui va de 0 à 1, c'est-à-dire que vous divisez le pourcentage par 100 sur la calculette, vous faites « 1/ » et vous avez le nombre de patients. Donc pour 1,6 % de différence, le nombre de patients à traiter est de 62,5.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il me semble que comme l'étude a débuté en 2012, je ne suis pas sûre que l'ézétimibe avait une place établie dans la stratégie thérapeutique.

M. le D^r ROSENHEIM.- Si j'ai ressorti les données sur l'association statine-ézétimibe. Je ne suis pas allé chercher loin, je suis allé dans le Vidal. C'est établi. Le critère de jugement principal était les décès de cause cardiovasculaire. L'association ézétimibe + statine (certes c'était la simvastatine), c'était 32,72 % versus 34,67 %, c'est-à-dire une différence de -1,95 %.

J'ai oublié de souligner un point : certes la différence absolue est de 1,6 % entre les deux groupes sur le critère de jugement principal, mais quand on regarde un critère qui standardise sur la durée de suivi, puisque les patients ne sont pas suivis tout le temps, c'est-à-dire le nombre de personnes-années, la réduction est de -0,5 pour 100 personnes-années.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne remets pas en cause l'étude, mais la date de publication de l'étude et donc de connaissance des résultats.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je pense que j'étais encore à la Commission d'AMM à l'époque, donc c'était avant 2008.

██████████, pour la HAS.- En prévention secondaire, pour EZETROL, c'était en 2015. Ce sujet a déjà été abordé pour REPATHA, dont le début d'étude était en 2013. Pour PRALUENT, c'était 2012. Et EZETROL était publié 2015. Vous l'aviez déjà évoqué pour REPATHA, et c'est là où vous l'aviez mis en troisième intention après EZETROL, malgré l'absence d'étude.

M. le D^r BLONDON.- Concernant la différence absolue de risque, j'avais eu la curiosité de faire une soustraction quand j'avais vu le dossier. Concernant la mortalité coronarienne, qui est une composante du critère principal de jugement, la différence entre les deux groupes est de 7 individus sur 9000 patients traités, soit un nombre de sujets à traiter de 1000 pour éviter un décès coronarien. Sur la totalité de la durée de l'étude, la différence est de 17 personnes.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je suis complètement d'accord avec ces calculs, mais il n'y a pas de raison de se focaliser sur les décès coronariens, il faut prendre les décès cardiovasculaires ou les décès toutes causes, mais le mieux est de suivre, quel que soit que l'on pense de la pertinence du critère combiné large qu'ils ont pris comme chapeau. Après, ce sont des analyses exploratoires. Globalement, selon les critères, cela tourne autour de 1 % de bénéfice sur trois ans.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce critère, c'est un critère classique en cardiovasculaire de prendre AVC, infarctus, insuffisance coronaire...

M. le P^r GUEYFFIER.- Il en ont pris un qui est assez large. Ils ont ajouté les syndromes coronariens aigus qui requièrent une hospitalisation. Quelquefois, ils prennent la mortalité totale. Là, ils n'ont pris que la mortalité coronarienne et par AVC.

M. Le P^r GUILLOT.- Sujet totalement différent. Il y a un de ces produits qui a été interrompu dans son développement à cause de anticorps neutralisants. A-t-on une notion de ces anticorps ? On a l'expérience dans certaines biothérapies de maladies inflammatoires où quand on arrête le traitement, à cause de l'efficacité ou quelle que soit la raison, et qu'on le reprend, on a des tableaux immuns assez paradoxaux, assez particuliers (notamment avec le REMICADE). Avec ce type de produits, ne risquons-nous pas soit de voir apparaître des anticorps à terme (puisque l'on est parti pour de longues durées de traitement) soit, si on est amené à arrêter le traitement et à le reprendre, à des phénomènes d'hypersensibilité ? Le savons-nous ?

██████████, pour la HAS.- Je peux répondre sur le premier point, les chiffres. Concernant les anticorps anti-alirocumab, il y en a eu 5,5 % dans le groupe alirocumab versus 1,6 % sous placebo, et pour les anticorps neutralisants, on est à 0,5 % dans le groupe PRALUENT et inférieur à 1 % dans le groupe placebo.

Pour la deuxième question, je laisse M. Gueyffier répondre.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'était quoi ?

M. Le P^r GUILLOT.- Chez les patients qui sécrètent des anticorps lors d'une première administration du produit, tu arrêtes le produit et tu le reprends, tu as des phénomènes de type hypersensibilité par réaction immune qui obligent à arrêter le traitement ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Joker ! Je ne sais pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour compléter, pour comparer les deux produits, PRALUENT et REPATHA...

[REDACTED], pour la HAS.- Pour comparer les critères de jugement ? Je peux les dire à l'oral.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour REPATHA, le critère de jugement était décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, AVC ischémique ou hémorragique et revascularisation coronaire. Là, il y a une différence absolue de 1,6 %. Pour PRALUENT, c'était les décès coronaires et non cardiovasculaires. Après, c'était pareil, mais il n'y avait pas sans revascularisation coronaire par rapport à REPATHA. La différence absolue est également de 1,6 %.

Pour REPATHA, son deuxième critère hiérarchisé était directement la mortalité cardiovasculaire. Cela ne sortait pas. On avait 1,8 % dans le groupe REPATHA et 1,7 % sous placebo. C'était non significatif. La mortalité cardiovasculaire était le sixième critère hiérarchisé pour PRALUENT. Nous n'avons pas pu le regarder parce que le critère d'avant était non significatif.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pareil. Cela rejoint ce que disaient François et Jean-Claude. Nous avons des produits comparables sur de grands effectifs avec des écarts relativement faibles mais un effet tout de même indéniable. Il paraît difficile de ne pas l'évaluer de la même façon, mais la commission sera souveraine.

Est-ce que quelqu'un veut intervenir ?

(Réponse négative)

Nous passons au vote, si vous voulez bien. C'est de la troisième intention.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est chez les patients adultes avec un antécédent de syndrome coronarien aigu récent afin de réduire le risque cardiovasculaire lié à un taux de LDL-c ne pouvant être contrôlée malgré un traitement hypolipémiant optimisé par une statine à dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe. C'est de la troisième intention.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est très important de répéter les indications. Nous avons eu une discussion eu avec REPATHA... peut-être avec l'ancienne commission.

[REDACTED], pour la HAS.- C'était adopté en septembre 2018.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons parlé du problème de glissement de prescription. Il est important de sérier les patients susceptibles d'être traités par ce médicament.

M. Le D^r BINARD.- REPATHA, c'était important et IV ? C'était V. Pardon !

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et important uniquement en troisième intention avec un SMR insuffisant dans les autres situations. C'est ce qu'ils demandent.

M. LE PRÉSIDENT.- En troisième intention, le SMR revendiqué est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 16 voix

SMR modéré : 4 voix

L'ASMR demandée IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour préciser, vous venez de voter dans le cas d'une association avec les statines.

M. LE PRÉSIDENT.- Et en miroir, SMRi dans les autres indications. Il faut voter. Êtes-vous d'accord pour SMRi pour toutes les autres indications ?

(Il est procédé au vote.)

SMRi : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut voter l'ISP puisque le laboratoire le revendique. Vous voulez que je fasse un petit update.

M^{me} le D^r GARNIER.- Qu'a REPATHA ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il a un ISP. Si vous conformez à vos éléments de doctrine, nous sommes dans le cadre d'une maladie grave avec un besoin partiellement couvert sur une prévalence élevée. REPATHA avait été considéré dans le cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans ces conditions, qui viennent d'être rappelées, qui est pour un ISP pour PRALUENT ?

(Il est procédé au vote.)

Pour un ISP : 10 voix

Absence d'ISP : 8 voix

Abstention : 2