



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 novembre 2021

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. PRALUENT / REPATHA – Examen – Réévaluation SMR

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous évaluons PRALUENT et REPATHA en même temps. Nous sommes bien d'accord ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Tout à fait.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant ces deux dossiers, PRALUENT et REPATHA, Madame Mallat ne peut pas participer aux examens et au vote. Nous allons lui demander de se déconnecter.

Madame Mallat quitte la séance.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, nous faisons la réévaluation de PRALUENT et REPATHA. Concernant le contexte et les indications de l'AMM de ces inhibiteurs de PCSK9, PRALUENT, l'alirocumab, et REPATHA, l'évolocumab, il y a deux indications qui sont communes et qui sont réévaluées chez l'adulte :

- la prévention primaire, avec l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) et la dyslipidémie mixte ;
- la prévention secondaire, donc la maladie cardiovasculaire athéroscléreuses établie.

Pour ces deux indications, dans l'AMM, il était notifié « en association avec une statine à dose maximale tolérée, avec ou sans thérapie hypolipémiante, chez les patients non contrôlés, ou alors seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées ».

Concernant l'objet de la demande, il s'agit de la réévaluation de ces inhibiteurs, qui a été faite à l'initiative de la commission de la transparence, dans un périmètre restreint des indications de l'AMM, à savoir chez les patients qui ont une contre-indication ou une intolérance aux statines et/ou à l'ezetimibe, à la fois dans le traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes chez l'adulte, et à la fois en prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuses établie, chez l'adulte également.

Concernant le contexte, cette demande fait suite à un besoin médical identifié par les médecins cardiologues, via l'Assurance maladie, de disposer des inhibiteurs de PCSK9 en cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique. Pour rappel, ces médicaments font l'objet d'une DAP, c'est-à-dire une demande d'accord préalable de la CNAM sur la prescription des inhibiteurs de PCSK9, qui est rentrée en vigueur en décembre 2020. L'objectif de cette demande d'accord préalable est de cadrer le remboursement, en respect avec les populations qui ont été définies dans le SMR. Ces demandes d'accord préalable sont basées sur des logigrammes décisionnels élaborés par la CNAM à partir des avis de la commission de la transparence, et qui sont construits à partir de chaque indication thérapeutique remboursée.

Pour rappel, les conclusions antérieures de la commission de la transparence étaient la restriction du SMR important, qui touche les deux indications communes, en association à un traitement hypolipémiant optimisé. En prévention primaire, le remboursement s'est fait dans la sous-population des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes qui étaient insuffisamment contrôlées par un traitement optimisé et qui nécessitaient une prise en charge par LDL-aphérèse. En prévention secondaire, le remboursement s'est fait dans les situations cliniques précises :

- d'un syndrome coronarien aigu récent, pour PRALUENT ;
- d'un infarctus du myocarde, AVC non hémorragique et/ou AOMI symptomatique pour REPATHA ;

non contrôlées malgré un traitement optimisé comprenant une statine à dose maximale tolérée.

La commission de transparence avait conclu à un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques définies, et notamment chez les patients qui étaient intolérants ou contre-indiqués aux statines, qui font l'objet de la réévaluation.

Je vais vous présenter brièvement les données cliniques que nous avons reçues pour ce dossier. Pour REPATHA, nous avons reçu 4 études cliniques qui évaluaient l'efficacité de l'évolocumab versus ezétimibe chez les patients intolérants aux statines. Il y a 2 études qui avaient déjà été précédemment analysées dans les avis en 2015, l'étude MENDEL-2 et l'étude GAUSS-2. Pour l'étude MENDEL-2, la population étudiée était chez les hypercholestérolémies primaires ou dyslipidémies mixtes avec un risque cardiovasculaire faible à modéré. Pour l'étude GAUSS-2, ainsi que pour les études GAUSS et GAUSS-3 que nous avons reçues depuis, c'était chez les patients ayant une hypercholestérolémie n'atteignant pas les objectifs de LDL-c.

Les résultats de ces études portaient uniquement sur des critères biologiques, sur le critère du taux de LDL-c, et toutes ces études ont montré une différence significative, avec une différence entre les deux groupes entre 35 % et 40 %.

Concernant REPATHA, il y avait également une analyse de sous-groupe d'une étude observationnelle qui a été fournie sur les patients qui initiaient un traitement par évolocumab, mais cette étude ne portait sur aucun patient en France.

Je vais parler des revendications de REPATHA et je laisserai l'autre chef de projet faire PRALUENT après.



Je vais laisser l'autre chef de projet prendre la suite.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je prends la relève concernant PRALUENT, alirocumab. À l'appui de cette demande de réévaluation chez les patients ayant une intolérance ou une contre-indication aux statines et/ou à l'ézétimibe, le laboratoire a soumis des études dont la majorité avait déjà été analysée en CT. Il s'agit de l'étude principale, qui est l'étude ODYSSEY OUTCOMES, qui est une étude de phase 3 qui a inclus plus de 18 000 patients avec des antécédents de syndrome coronarien aigu et récent. Cette étude a été analysée par la CT en 2019 et elle avait montré une réduction significative du risque d'IDM non fatal.

Le laboratoire a soumis également une publication de cette analyse en sous-groupe qui a été publiée en 2021. Dans cette étude, il y a des patients qui avaient été inclus qui étaient non traités par les statines à l'inclusion en cas d'intolérance. Il y a donc une analyse en sous-groupe de ces patients qui concernait 460 patients. Il y a eu une réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs qui a été observée, mais ces résultats restent purement exploratoires.

Le laboratoire a également soumis l'étude ODYSSEY ALTERNATIVE, qui avait déjà été analysée en 2016. C'est une étude de phase 3 qui a inclus 314 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et à risque cardiovasculaire modéré à très élevé, qui étaient intolérants aux statines ou chez lesquels les statines étaient contre-indiquées. Là, les résultats portaient sur le taux de LDL et une réduction significative a été démontrée. Le laboratoire a soumis une analyse post hoc de cette analyse, dont les résultats portent uniquement sur la tolérance à long terme. C'était une mise à jour de 2020.

Enfin, le laboratoire a soumis l'étude ODYSSEY CHOICE I, qui est une étude chez des patients atteints d'hypercholestérolémie non contrôlée et à risque cardiovasculaire modéré à très élevé, dont des patients qui ont été non traités par statines. Il y a eu 233 patients dans ce cas. Cette étude a été publiée en 2016 et n'a pas été analysée par la CT. Elle portait sur le taux de LDL, qui a montré une réduction significative à la semaine 24.

Nous avons fait appel à Monsieur Daubert pour nous apporter son avis sur ce dossier. Avant cela, je vais vous préciser les revendications du laboratoire concernant PRALUENT. Le laboratoire revendique :

- un SMR important, seul ou en association à un traitement hypolipémiant optimisé, chez les patients adultes intolérants ou avec contre-indication aux statines et/ou ézétimibe, ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée, et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ;
- un SMR important, seul ou en association à un traitement hypolipémiant optimisé, chez les patients intolérants ou avec contre-indication aux statines et/ou ézétimibe, ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuses établie par un antécédent de

syndrome coronarien aigu récent, donc en prévention secondaire, non contrôlés, avec un LDL-c supérieur ou égal à 0,7 gramme par litre.

L'ASMR revendiquée est de niveau V dans la stratégie thérapeutique. Dans ce cas, le laboratoire revendique un ISP. En parallèle, nous allons projeter votre diaporama.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Merci. Les chefs de projet ont déjà dit beaucoup de choses, en particulier sur les essais cliniques, donc je me concentrerai essentiellement sur la définition des contre-indications et des intolérances aux statines.

Je rappelle juste qu'évolocumab et alirocumab sont des anticorps monoclonaux humanisés, qui sont de puissants inhibiteurs de la protéine PCSK9, avec pour effet une diminution de la dégradation du récepteur au LDL-cholestérol, une augmentation de la densité des récepteurs à la surface hépatocellulaire, et de ce fait, une diminution du LDL-cholestérol circulant.

Ils abaissent en moyenne le LDL-cholestérol de 50 % à 60 %, y compris chez les patients déjà traités par statine à dose maximale tolérée. À l'évidence, ce sont les plus puissants des médicaments hypcholestérolémiant dont nous disposons actuellement, et on vous a déjà dit qu'après évaluation par la commission de transparence, ces produits sont aujourd'hui remboursables dans trois indications pour REPATHA et dans deux indications pour PRALUENT, et que ces médicaments ont un statut de médicament d'exception, ce qui fait qu'ils sont soumis à l'accord préalable du médecin-conseil sur la base de logigrammes élaborés par la CNAM.

Je ne détaille pas ces indications. Je ne détaile pas la ligne d'AMM sur laquelle nous allons discuter aujourd'hui, qui est inscrite en bleu au bas de cette diapositive.

Les contre-indications permanentes aux statines sont assez rares et relativement faciles à identifier. Il s'agit, pour l'essentiel, des hépatopathies évolutives qui, dans les RCP, sont définies comme des maladies hépatiques actives. Les RCP mentionnent aussi l'exclusion des patients avec une élévation persistante et inexpliquée des ASAT/ALAT au-delà de trois fois la normale.

La deuxième contre-indication, qui est plus fréquente en pratique, ce sont les myopathies. Il s'agit d'un terme assez vague qu'il conviendrait sans doute de renforcer, en ajoutant l'adjectif « confirmées », ce qui sous-entend un avis spécialisé, en l'occurrence un avis de neurologue. Enfin, la troisième contre-indication, qui n'est mentionnée que pour la ROSUVASTATINE, est l'insuffisance rénale chronique sévère, définie par un EGFR inférieur à 30 millilitres par minute.

Les intolérances sévères et avérées aux statines sont plus difficiles à caractériser. Si vous le souhaitez, nous pourrons revenir sur les rares complications hépatiques ou les diabètes induits, mais en fait, le vrai problème en pratique est celui des troubles musculaires : les douleurs musculaires, les douleurs musculosquelettiques, les faiblesses musculaires.

Pour illustrer ce point, je vous présente ce statement récent, de l'American Heart Association, qui en a fait une revue exhaustive. Les conclusions de ce statement ont été adoptées par la FDA. Les auteurs distinguent quatre niveaux de troubles. Il y a tout d'abord ce qu'ils appellent

SAMS, c'est-à-dire l'ensemble des symptômes musculaires qui sont rapportés sous statine dans des études observationnelles, sans qu'il soit possible d'établir un lien de cause à effet, puisque ce sont des études observationnelles. Ces doléances sont extrêmement fréquentes, pour 20 % à 25 % des patients, et sont à l'origine d'un abandon de traitement dans 6 % à 10 % des cas. Fait intéressant, lorsqu'une réintroduction de statine — la même à faible dose, ou une autre — est tentée, le taux de nouvel abandon n'est plus que de 10 % au bout d'un an.

La deuxième catégorie, c'est ce que nos collègues américains appellent « myalgias », donc les myalgies, terme utilisé pour qualifier les symptômes musculaires attribués aux statines dans les essais cliniques randomisés versus placebo, donc avec un comité d'adjudication des événements. Le taux est 2 fois moins élevé que dans les études observationnelles, en moyenne à 11 %, et non différent selon que les patients reçoivent une statine ou un placebo. On peut aussi remarquer que le taux d'abandon, dans le cadre de ces études contrôlées, est 10 fois moins élevé que dans les études observationnelles, à en moyenne 0,6 %.

La troisième catégorie, ce sont les myopathies. En Europe on parle de « myositis », mais c'est un très mauvais terme parce que les études histologiques montrent essentiellement des lésions de myonécrose, et peu ou pas d'inflammation. Le terme américain de « myopathy » est donc probablement mieux adapté. Le tableau clinique est celui de signes musculaires très invalidants, avec une élévation importante des CPK. La FDA a retenu le seuil de 10 fois la normale. En Europe, on est un peu moins exigeant. Le seuil recommandé est de 4 fois la normale. Ce tableau de myopathie est observé environ chez 1 patient sur 1 000.

Enfin, il y a le tableau dramatique de rhabdomyolyse, avec des CPK à plus de 40 fois la normale, myoglobinurie, insuffisance rénale aiguë. Ce tableau est observé chez moins de 1 patient sur 10 000.

En résumé, ce sont des symptômes musculaires qui sont extrêmement fréquents, mais avec un lien de causalité souvent difficile à établir. Un effet nocebo est clairement démontré. Cela prendrait un peu trop de temps de commenter cette diapositive, mais pour ceux qui s'intéressent à la méthodologie, je conseille la lecture de cette étude SAMSON, qui a été très récemment publiée par une étude anglaise, et qui démontre de façon très élégante la réalité et l'amplitude de l'effet nocebo.

Ceci dit, à côté de cet effet nocebo, il existe de réels cas d'intolérance sévère, estimés entre 1 % et 2 % des patients, et de rares cas de complications graves, 1 pour 1 000.

En pratique, pour essayer de distinguer l'effet secondaire vrai de l'effet nocebo, l'ESC, dans ses recommandations 2019, propose un arbre décisionnel qui est aujourd'hui très généralement adopté par la communauté médicale. Il prend en compte :

- la sévérité des symptômes ;
- le taux de CPK ;
- les effets d'un arrêt transitoire plus ou moins long selon la sévérité des troubles et le niveau initial de CPK, et leur évolution après suspension transitoire ;

- les effets d'une tentative de réintroduction, soit avec la même statine à dose réduite, soit avec une autre statine avec un schéma posologique adapté, un jour sur deux, une semaine sur deux, avec plusieurs variantes possibles, l'objectif étant bien sûr de déterminer la dose maximale tolérée de statine, ou à l'inverse, de confirmer l'intolérance.

Dans les deux cas, si l'on se place dans le cadre de la prévention secondaire, si la cible de LDL-cholestérol n'est pas atteinte, c'est-à-dire moins de 0,7 gramme par litre, il est recommandé d'ajouter ézétimibe. Si cela n'est pas suffisant, ou dans les rares cas d'intolérance à l'ézétimibe, il est recommandé d'ajouter un inhibiteur de PCSK9. La colestyramine reste citée dans les recommandations, mais on ne peut plus décentement la considérer aujourd'hui comme une alternative acceptable pour une majorité de patients. Nous pourrons en discuter si vous le souhaitez.

Je passe plus rapidement sur les preuves cliniques dont ont déjà parlé les chefs de projet, qui proviennent d'essais cliniques, non pas de phase 2 mais de phase 3, essais comparatifs alirocumab ou évolocumab versus ézétimibe, 3 études pour PRALUENT, ODYSSEY ALTERNATIVE et ODYSSEY CHOICE I et II, et 4 études pour REPATHA, les études GAUSS.

Je ne détaillerai pas chacune de ces études car elles ont des designs très voisins. Elles ont inclus chacune entre 300 et 500 patients hypercholestérolémiques, dits intolérants après essai d'au moins deux statines. Les taux de base de LDL-c étaient très élevés, aux alentours de 2 grammes par litre en moyenne, mais il s'agissait majoritairement de patients en prévention primaire. Le produit actif a été comparé à ézétimibe 10 milligrammes en double aveugle et double dummy pendant une durée de 24 semaines. Le critère primaire était la variation de LDL-c, et le principal critère secondaire était la tolérance musculaire.

Vous avez ici à titre d'exemple l'étude qui est sans doute la mieux faite, l'étude GAUSS avec évolocumab, et sans surprise, REPATHA dans le cas particulier, mais c'était le cas aussi de PRALUENT dans ces études, réduit le LDL-c de 50 % en moyenne versus 20 % pour l'ézétimibe, avec un différentiel de 30 % en moyenne. La tolérance musculaire était peut-être un peu meilleure avec les anti-PCSK9 versus ézétimibe, mais les différences n'étaient pas significatives.

Le chef de projet vous a parlé d'ODYSSEY OUTCOMES, cette grande étude de morbidité-mortalité avec l'alirocumab, avec plus de 18 000 patients. Les investigateurs avaient autorisé une inclusion de patients sans statine du fait d'une histoire d'intolérance sévère. 460 patients sans statine ont donc pu être recrutés, soit 2,4 % de l'effectif global. Ce sous-groupe sans statine se distingue de la population générale de l'étude par des taux moyens plus élevés de LDL-c, à 1,95 versus 0,95, ainsi que par une utilisation beaucoup plus large d'ézétimibe, à plus de 60 %.

Une analyse post hoc récemment publiée suggère, dans ce sous-groupe — ce sont les deux courbes en vert —, un taux d'événements deux fois plus élevé dans le bras placebo, et une réduction du risque absolu sous alirocumab deux fois plus importante, mais je le répète, ce sont des données exploratoires.

Je terminerai en citant les toutes nouvelles guidelines de l'ESC sur la prévention cardiovasculaire. Vous voyez que l'ESC a été très productif cette année. Elles ont inclus les

recommandations pour les patients à très haut risque cardiovasculaire, c'est-à-dire les patients en prévention secondaire, ou, en prévention primaire, les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes avec au moins un facteur de risque majeur, chez qui les statines ne sont pas tolérées quel que soit le dosage. Elles indiquent qu'ézetimibe doit être introduit en premier. C'est une recommandation de grade IIa. Si ézetimibe ne permet pas d'atteindre l'objectif de LDL-c, un anti-PCSK9 peut être ajouté, c'est une recommandation de classe IIb.

La dernière diapositive sera ma conclusion et mes propositions d'évaluation. Les contre-indications permanentes et les intolérances avérées aux statines sont rares, mais réelles, et posent vraiment un difficile problème de prise en charge, avec des situations d'impossibilité thérapeutique chez des patients à très haut risque cardiovasculaire, car à mon avis il ne se discute que dans ce cadre-là, c'est-à-dire des patients en prévention secondaire, ou des patients de prévention primaire avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote et au moins un autre facteur de risque majeur, et, qu'ils soient en prévention secondaire ou primaire, non contrôlés sous autre hypolipémiant, en particulier l'ézetimibe. Dans ce cadre, l'ajout d'un anti-PCSK9 semble être une option raisonnable, avec un rapport bénéfice/risque favorable.

Le niveau de preuve étant modeste mais voisin, une évaluation similaire semble logique pour les deux produits, PRALUENT et REPATHA, et je proposerais le maintien des SMR et ASMR qui avaient été précédemment attribués dans les indications de prévention secondaire, à savoir un SMR important et une ASMR V.

Enfin, si cette extension d'indication est retenue, l'avis devra clairement préciser les conditions d'éligibilité des patients afin de prévenir d'éventuels mésusages, parce que si cette ligne de l'AMM avait été refusée dans un premier temps il y a deux ans, c'était essentiellement dans la crainte d'un mésusage, et non pour des raisons d'efficacité ou de sécurité. C'était essentiellement la crainte d'un mésusage. Nous proposerions donc :

- pour les contre-indications permanentes, la confirmation par un médecin spécialiste ;
- pour l'intolérance aux statines, une intolérance avérée à au moins deux statines, dont une au plus faible dosage, avec preuve biologique de CPK élevé, de CPK supérieur à 4 fois la normale.

Voilà ce que j'ai retenu de l'analyse de ce dossier intéressant, mais difficile.

Un Choc de Projet, pour la HAS. - Si je peux me permettre, je crois que pour ce dossier il y a aussi une contribution de patients.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT. - Oui. C'est l'association ANHET, une association qui représente des patients présentant une hypercholestérolémie primaire familiale. C'est une petite association non agréée, avec un tout petit budget. Je préfère le dire.

Elle s'est appuyée sur les réseaux sociaux, le témoignage individuel, la correspondance, et elle a une collaboration avec un service de l'AP-HM pour participer à de l'éducation thérapeutique, et notamment avec un service qui pratique de l'aphérèse. Sur le fardeau de la maladie, même

avant les complications, le niveau d'angoisse est très important, avec une répercussion évidemment sur les patients et sur leur famille.

L'hygiène alimentaire est appliquée, mais elle ne suffit pas à faire baisser le mauvais LDL, vous le savez. La partie importante de la contribution consiste à mettre en avant les patients intolérants aux statines, avec les manifestations que l'on connaît et qui sont citées : les crampes musculaires, les tendinites, le diabète, les difficultés gastriques et l'atteinte rénale. Ils sont en contact avec des patients intolérants aux statines, et ils décrivent la situation comme extrêmement préoccupante, puisqu'ils ne peuvent toujours pas bénéficier du remboursement des anti-PCSK9.

Il y a des témoignages de patients qui sont associés, qui montrent deux choses. D'abord, il y a bien intolérance aux statines, puisque dans le parcours il y a du rechallenge et les signes réapparaissent. Il y en a même qui terminent en aphérèse. J'ai oublié de dire qu'avant les complications graves, on cherche aussi à éviter les interventions chirurgicales sur des plaques athéromateuses, qui ont l'air assez fréquentes dans cette population.

C'est donc un plébiscite pour laisser l'accès à ces nouveaux médicaments pour les gens qui ont les intolérances aux statines. Les témoignages sont vraiment intéressants, à la fois parce qu'on voit qu'il y a quand même des dosages des CPK, des insuffisances hépatiques, et il y a surtout ces manifestations de douleurs, à la fois musculaires et digestives, qui sont assez importantes.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci, Jean-Pierre. Nous allons passer aux questions. D'abord, je voudrais faire un commentaire de neurologue concernant ce qu'a dit Jean-Claude Daubert vis-à-vis de la myopathie et de l'aspect relativement vague de la définition. Non, pour un neurologue, la définition de la myopathie n'est pas une définition vague. Ce sont des patients qui d'une part ont des signes cliniques, avec des douleurs musculaires, mais surtout une faiblesse musculaire progressive, et des signes biologiques, qui sont la destruction des cellules musculaires, qui est manifestée par l'augmentation des CPK. Ils ont des signes électromyographiques, qui traduisent la souffrance musculaire, et ils ont des signes histologiques, qui permettent de définir les types de myopathie avec, aujourd'hui, l'analyse génétique qui permet de caractériser de façon claire les myopathies.

Dans ce contexte là, dans le contexte dont tu parlais sur la myopathie, on peut se trouver dans deux situations chez les patients qui par ailleurs pourraient bénéficier des anti-PSK9. Premièrement, ce sont les patients qui sont déjà connus pour des myopathies, et ils sont par conséquent parfaitement identifiés, et là je crois que ce sont des myopathies qui sont déjà confirmées. Deuxièmement, ce sont les patients qui vont se trouver dans ces situations et présenter des symptômes musculaires cliniques, faiblesse ou douleur musculaire, et à ce moment-là ils seront l'objet d'une exploration dans le contexte spécialisé, par des experts, pour pouvoir apporter un diagnostic de certitude.

Après, dans le contexte dont tu parlais et qui était celui des effets des statines, effectivement c'est plus une toxicité directe au niveau des cellules musculaires qu'une véritable myosite, tel qu'on décrit les myosites, qui sont aussi des entités parfaitement identifiées. Je crois qu'il faut donc retenir, dans les contre-indications, le terme de myopathie confirmée.

Je vois des questions. Madame Aslangul dit « la myopathie pourrait être établie par les myologues ». Oui, je suis d'accord. Ce sont les spécialistes des maladies musculaires, qui peuvent être les neurologues, mais il n'y a pas que les neurologues, effectivement, l'essentiel étant qu'il y ait une confirmation de la myopathie avec un diagnostic établi.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- J'ai une autre question. Sur la diapositive récapitulative de Monsieur Daubert, à la fin, il parle de maladie coronaire établie. Dans les avis antérieurs de la commission, pour les deux produits, il y avait mention d'un syndrome coronaire aigu récent. Est-ce qu'on admet que quand on a fait un syndrome coronaire aigu on a une cardiopathie avérée ? Dans ce cas, faudra-t-il laisser, dans notre nouvel avis, cette notion de syndrome coronaire aigu récent ? Au bout de combien de temps est-ce que ce n'est plus récent ? Ce libellé de l'avis antérieur me gêne un peu, mais je ne suis pas cardiologue. Je crois que c'est pour l'un des deux produits, pas pour les deux.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ce n'est pas un libellé d'avis. C'est un libellé d'AMM. L'AMM est libellée comme telle, « maladie cardiovasculaire athéroscléroses – on ajoute un adjectif supplémentaire – établie ». Pour PRALUENT, c'est par un syndrome coronaire aigu. C'était le critère d'inclusion de l'étude ODYSSEY OUTCOMES. Pour REPATHA, le critère d'inclusion dans l'étude FOURIER, dans l'étude de phase 3, était soit l'infarctus du myocarde récent, soit l'AVC non hémorragique, soit l'artériopathie périphérique symptomatique. On voit aujourd'hui fleurir un certain nombre de recommandations de sociétés savantes assimilant l'athérosclérose infraclinique, découverte en particulier lors d'examens d'imagerie, à l'athérosclérose clinique, révélée par des accidents ischémiques significatifs. Là, très clairement, ce sont les accidents ischémiques significatifs qui permettent de retenir l'indication à ces produits dans le libellé actuel de l'AMM. Peut-être évoluera-t-il dans l'avenir, mais dans l'immédiat, c'est ce libellé.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Ce dont je parle n'était pas dans l'AMM. C'était dans l'ASMR pour l'un des deux produits. C'est pourquoi je pense qu'il faut que nous soyons très vigilants sur ce point, parce que le syndrome coronaire aigu dans les études récentes d'accord, mais ensuite, dans notre avis, je pense qu'il faut un peu discuter de cela. Je pense que oui, mais est-ce qu'on admet que quand on a fait un syndrome coronaire aigu, alors on passe dans la case « maladie coronaire établie » ? Dans ce cas, je pense qu'il va falloir modifier notre libellé pour l'un des deux produits, je ne me souviens plus lequel.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre de compléter, c'est pour PRALUENT. Effectivement, ce n'est pas le libellé de l'AMM. C'est une restriction de l'ASMR qui avait été faite par la commission en 2019. Cette restriction est liée à la population qui était incluse dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES. C'est pour cela qu'à l'époque la commission avait restreint le SMR important chez les patients avec un antécédent de syndrome coronarien aigu récent, qui était lié à la population qui était incluse dans l'étude qui avait démontré la réduction de morbidité et mortalité.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Du coup, récent, c'est combien de temps ? Du coup, notre avis est un peu caduc. Je trouve que c'est surprenant de maintenir cela, mais je ne suis pas cardiologue non plus.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était à moins de 1 an.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je n'ai pas le détail de l'intitulé. Quand on parle de « récent », en médecine en général et en cardiologie en particulier, c'est moins de 6 mois ou moins de 1 an, toujours.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Si j'ai fait un syndrome coronarien aigu, est-ce qu'après 2 ans je suis toujours à haut risque cardiovasculaire ou pas ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est évident. Comme le dit Madame Aslangul, c'est effectivement inadapté.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous allons revoir cela. François a une remarque

François Lacoin, membre de la CT.- Oui. Je trouve que ce dossier est très difficile. C'est très compliqué pour nous, en tout cas en pratique en médecine générale. Comme tu l'as dit, Jean-Claude, des effets secondaires des statines, nous en voyons beaucoup. Des patients qui se plaignent, qui ont des douleurs, etc., nous en voyons beaucoup. Certes nous ne sommes pas dans la même population que celle des essais cliniques, ce qui explique en partie probablement que nous en voyions plus.

Ce que l'on constate quand même, puisque j'ai quand même arrêté un certain nombre de prescriptions de statines, c'est que quand les patients arretent, ils se retrouvent avec une possibilité d'activité physique qui est largement améliorée, ce qui, en termes de prévention cardiovasculaire, est peut-être largement aussi efficace que les statines. Quand on pense aux patients qui ont une AOMI symptomatique, qui ont des difficultés à marcher et qui du coup restent devant la télévision à manger, si on les remet à la marche à pied, je pense qu'on est largement aussi efficace qu'en leur prescrivant une statine. C'est une première difficulté.

La deuxième difficulté, c'est qu'évidemment chez ces patients on ne va pas arriver au seuil de 0,7. Nous nous retrouvons avec un seuil de LDL à 0,7 qui honnêtement, en médecine générale, nous pose énormément de problèmes. C'est probablement assez discutable. J'aimerais bien qu'un jour nous puissions rediscuter ce seuil de 0,7, mais ce n'est peut-être pas l'objet de la CT. En termes de mortalité générale, ce seuil est peut-être discutable.

Je suis assez d'accord sur le fait qu'il faut vraiment encadrer l'utilisation du produit pour qu'on ne se retrouve pas avec des patients qui ont des douleurs musculaires et qui ne sont pas au seuil de 0,7, par définition, et la majorité de nos patients sous statine, même en prévention secondaire, ne sont pas à 0,7. Il ne faut pas rêver. Dans la réalité, les patients ne sont pas à 0,7. Si on n'encadre pas, cela va être une vraie inflation de prescription des anti-PSCK9. Je trouve que c'est difficile. Pour moi, je trouve que ce n'est pas du tout facile à gérer en réalité.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Est-ce que la stratégie qu'a présentée Jean-Claude, avec l'importance de l'effet nocebo avec laquelle je suis tout à fait d'accord, est-elle difficile à suivre et à mettre en place en médecine générale, telle qu'elle a été présentée, avec des arrêts des reprises, etc. ? Est-ce que ce n'est pas raisonnable d'envisager tout cela ?

François Lacoin, membre de la CT.- Ce n'est pas très simple. Après, on fait des dosages chez les patients, on essaie de reprendre, mais il est difficile de faire reprendre un médicament à un patient. On peut changer de statine, mais ce n'est pas très simple de faire reprendre un

médicamenteux à un patient qui avait des douleurs musculaires, qui était gêné pour marcher, qui ne faisait plus beaucoup d'exercice, et qui a retrouvé de l'exercice en les arrêtant. Ce n'est quand même pas très simple. Un certain nombre reprendront. Il est possible qu'un certain nombre reprennent. Après, on se retrouve toujours avec ce niveau de seuil.

À partir de quel seuil le faire reprendre ? Pour beaucoup, en médecine générale, on considère que c'est à 1, mais à ce seuil, faut-il faire reprendre, ne faut-il pas faire reprendre ? Quel est le bénéfice à faire reprendre, en fonction des effets secondaires possibles et du retentissement sur le reste, des éléments de prévention ? Ce n'est pas si simple. Sur le papier, c'est facile. Dans la réalité, je trouve que c'est plus difficile.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Quel est le niveau de validation de la surrogacy, vis-à-vis des effets cardiovasculaires, du LDL-cholestérol, et en particulier du seuil ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- On parle beaucoup du seuil de 0,7. En fait, ce seuil de 0,7 n'est pas le seuil immédiat à atteindre. Dans les recommandations, on dit toujours, en particulier dans les recommandations primaires, que le premier seuil est de tomber en dessous de 50 % de la valeur initiale. C'est-à-dire que si l'on est à 3 grammes, ce qui est un chiffre habituel dans les hypercholestérolémies familiales héterozygotes, le premier seuil ne sera pas 0,70, mais 1,50. Si l'on était à 2 grammes, ce sera donc 1 gramme.

Le seuil de 0,7 est un seuil vers lequel il faut tendre en prévention primaire, mais c'est le seuil qui est validé par les différentes études, aussi bien sur les statines que sur les anti-PCSK9, en prévention secondaire. En fait, on va même beaucoup plus loin aujourd'hui. Si vous lisez bien les recommandations, ce qu'ils appellent « ultimate goal », c'est d'arriver à 0,55. C'est extrêmement difficile d'y parvenir en pratique. En fait, il faudrait donner des anti-PCSK9 à tout le monde, à tous les patients de prévention secondaire, si vous voulez vraiment descendre en dessous de 0,55.

François Lacoin, membre de la CT.- Quel bénéfice sur la mortalité ? Je parle bien de la mortalité générale et non pas de la morbidité cardiovasculaire.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- J'entends. Le bénéfice additionnel est relativement modeste. Il faut se rappeler que dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES et dans l'étude FOURIER, la réduction du risque absolu, sur l'ensemble des événements du critère primaire, et en particulier la mortalité cardiovasculaire, était de 1,5 % à 1,6 %. Effectivement, ce bénéfice additionnel n'est pas considérable. C'est pour cela qu'aujourd'hui, on dit que cet objectif de 0,7 est un objectif suffisant. Si on veut aller plus loin, on peut aller jusqu'à 0,55. C'est ce que recommandent les études, mais c'est très difficile à atteindre en pratique.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la remarque d'Élisabeth. En fait, dans le cas des hypercholestérolémies familiales, il y a le seuil à obtenir, mais il y a aussi le fait que nous avions dit qu'il convenait d'avoir un événement coronaire récent. C'est-à-dire qu'on attendait en fait un infarctus du myocarde, ou l'équivalent, et non pas une surrogacy, qui serait qu'une coronarographie ait montré des lésions multiples. Si on est avec des lésions multiples coronaires, il est quand même probable que l'accident coronarien aigu

survienne tôt ou tard, dans le cadre d'une hypercholestérolémie familiale. En fait, ne faudrait-il pas moduler ce qu'avait écrit la commission de transparence la dernière fois, c'est-à-dire admettre que c'est lorsqu'il y a une coronaropathie significative avec des sténoses significatives, et non pas une petite sténose, mais quelque chose de significatif, dans le cadre d'une hypercholestérolémie familiale bien entendu ? C'est sur cette restriction que j'étais assez d'accord avec la remarque d'Elisabeth.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais c'est extrêmement difficile. On va faire une échographie des vaisseaux du cou, on va découvrir une plaque carotidienne. On va faire une échographie des membres inférieurs, on va découvrir une plaque iliaque, et ainsi de suite. Je crois qu'en matière de prévention secondaire, on est obligé de rester aux événements ischémiques majeurs. Sinon, on ne sait plus où s'arrêter. Ceci dit, pour la prévention primaire, et en particulier les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, il y a des scores.

Il y a un score, qui s'appelle d'ailleurs SCORE, qui a été largement publié et qui prend en compte des données cliniques, des données génétiques, les antécédents familiaux, ainsi que des données d'imagerie qui permettent d'évaluer le risque cardiovasculaire comme étant moyen, élevé ou très élevé. Là, on ne parle aujourd'hui que des risques cardiovasculaires élevés en prévention primaire.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ne faut-il pas utiliser ce score de haut risque ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est ce qui est dit. C'est ce qui est proposé sur ma diapositive, et aussi dans le projet d'avis à ma connaissance. C'est, en prévention primaire, le très haut risque cardiovasculaire associé à un autre facteur de risque majeur. C'est comme cela que c'est défini dans les recommandations internationales.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Très bien.

Michel Clanet, le Vice-Président Jean-Pierre Thierry ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Pour aborder dans ce qu'a dit Monsieur Lacoin, je dirai deux choses. D'abord, je suis un peu nerveux quand on parle très facilement d'effet placebo, surtout en ce qui concerne les hypcholestérolémiant et les statines. L'histoire de la médecine est assez riche, et c'est un dossier qui n'est pas complètement bouclé, en réalité. Ce n'est pas surtout là-dessus que je voulais revenir. Je voulais revenir sur un commentaire, dans l'association de patients, qui est peut-être à mettre en relation avec le commentaire de Monsieur Lacoin sur les seuils à obtenir. L'association dit qu'une inconnue persiste sur son administration sur du long terme, ce qui est impératif pour lutter contre l'hypercholestérolémie familiale. Autrement dit, cette question des seuils doit peut-être être mise en rapport aussi avec un besoin sur la prescription au long court, dans l'hypercholestérolémie familiale, d'un suivi de la population pour éventuellement savoir ce qui peut arriver quand le LDL est très bas.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Pour répondre à Jean-Pierre, nous avons quand même des données épidémiologiques solides et relativement anciennes, démontrant que le risque accru de cancer, et en particulier de cancer digestif, qui avait été associé au départ à

des taux de LDL-c très bas, n'a pas été confirmé, et de même pour les autres complications. Aujourd'hui, c'est un problème qui pour nous est résolu.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je parlais plutôt éventuellement d'Alzheimer, mais ce n'est pas grave.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- On met l'Alzheimer un peu à toutes les sauces.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Comme le cholestérol est consommé à 80 % par le cerveau, on peut quand même s'interroger.

Michel Clancet, le Vice-Président.- À un moment donné, on a proposé les statines pour traiter l'Alzheimer, je te rappelle.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- On a proposé de mettre les statines dans l'eau du robinet aux États-Unis. C'est pour cela que l'histoire des statines est très intéressante à documenter sur le long terme.

Michel Clancet, le Vice-Président.- Oui, je suis d'accord.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- On a évoqué le mot magique, « surrogacy ». Je vous indiquais dans le tchat une vraie analyse de surrogacy sur les variations de pression artérielle et le risque d'AVC. Voilà tout ce qu'on a dans la littérature. Ce sont des analyses de régression qui n'ont pas vraiment le même niveau de preuve. En tout cas, cela ne permet pas de créer la substitution et la surrogacy. C'était un commentaire, je vous laisserai lire les références.

Michel Clancet, le Vice-Président.- Merci Jean-Claude, nous avions un autre point qui nous avait un peu gênés dans les intolérances aux statines. C'est l'hypersensibilité à la substance active, ou un de ses excipients. Quel est le type de réaction clinique qui va amener à considérer qu'il y a une contre-indication par hypersensibilité ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je ne suis pas lecteur attentif de tous les RCP, mais je pense qu'il s'agit d'un intitulé générique qui existe pour tous les médicaments. C'est une précaution d'emploi. En tout cas, je ne connais pas de risque particulier pour les anti-PCSK9. Je ne sais pas si l'on vraiment s'arrêter là-dessus.

Michel Clancet, le Vice-Président.- J'en suis aux statines, là.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, pardon, sur les statines.

Michel Clancet, le Vice-Président.- Tu disais tout à l'heure que les myopathies étaient mal définies, mais l'hypersensibilité à la substance active est aussi quelque chose qui est d'une définition pas très définie également.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je crois qu'il faudrait demander l'avis de l'ANSM là-dessus, puisque c'est elle qui est responsable des RCP et de ce genre de mises en garde, mais je ne pense pas qu'il y ait de particularité aux statines. Quand je regarde des RCP, je vois cette phrase pour tous les médicaments.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ?

Il nous semblait quand même qu'il était tout à fait clair que la population dont on parle aujourd'hui, qui était celle que nous avions laissée de côté lors de notre évaluation de ces deux médicaments, est une population de patients qui, si nous arrivons à la définir avec une stratégie telle que l'a proposée Jean-Claude, dont j'ai bien compris qu'en médecine générale il était peut-être parfois difficile de la prendre en considération, est quand même une population de patients qui se situe très vraisemblablement dans un besoin tout à fait réel. Il nous semble quand même important de pouvoir permettre, chez ces patients parfaitement définis, d'avoir un traitement qui contribue à diminuer leurs facteurs de risque sans pour autant que ce traitement n'échappe rapidement à la prescription et ne soit pas contrôlé dans le cadre de cette stratégie, qu'il faut bien que nous identifiions clairement. Il faut que nous votions autour de cela. Pour que ce soit très clair, je pense que les chefs de projet vont nous présenter les propositions de vote de manière à clarifier nos esprits.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait. Nous vous proposons de voter. Je fais juste une précision. Il ne s'agit pas d'une extension d'indication proprement dite. L'AMM était déjà existante ainsi, donc ce n'est pas une extension d'indication. C'est un SMR insuffisant qui avait été voté dans cette sous-population. Aujourd'hui, la réévaluation concerne cette sous-population. Peut-être que nous allons commencer par REPATHA, si vous le souhaitez.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous vous proposons de restreindre le SMR par rapport à l'indication de l'AMM. Pour REPATHA,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

C'est la sous-population qui avait déjà été donnée par les commissions avant pour ce qui est du haut risque cardiovasculaire et du non contrôlé.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Rappelez-nous ce que nous avions proposé auparavant, comme SMR et comme ASMR ? C'était un SMR important ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était un SMR important en prévention primaire dans la sous-population de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlés par un traitement optimisé, et nécessitant une prise en charge de LDL-aphérèse, et en prévention secondaire chez les patients atteints de syndrome coronarien aigu récent, pour PRALUENT, et d'IDM, d'AVC non hémorragique ou d'AOMI symptomatique pour REPATHA, donc des patients non contrôlés malgré un traitement optimisé comprenant une statine à dose maximale tolérée.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce que nous faisons maintenant, c'est que nous ajoutons « et/ou intolérants ou contre-indiqués aux statines ». C'est cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Exactement. Nous vous proposons de garder le même libellé, et par contre d'inclure la sous-population de patients intolérants, ou pour lesquels il y a des contre-indications aux statines et/ou à l'ézétimibe.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons également défini « en association à un traitement hypolipémiant optimisé », qui serait un traitement seul si contre-indication aux statines et/ou à l'ézétimibe, ou alors ézétimibe uniquement si contre-indication aux statines.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il est donc bien clair que la stratégie que vous allez décrire et développer dans l'avis est la stratégie qui a été présentée par Jean-Claude ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Finalement, pouvons-nous voter pour ou contre ? Cela vous conviendrait-il si nous faisions ainsi ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, il faut voter le SMR, l'ASMR et l'ISP.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je ne comprends pas très bien comment peut être interprété par l'Assurance maladie « en association à un traitement hypolipémiant optimisé ». On retrouve les statines, éventuellement, ou l'ézétimibe. Je ne comprends pas bien comment cela peut être interprété en pratique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons défini cela ainsi pour mettre toutes les possibilités.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Le dernier, c'est ambigu. Il faut faire ressortir l'intolérance absolue. Vous ne pouvez pas parler seulement de traitement hypolipémiant optimisé dans l'intitulé. Cela ne va pas être clair.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis d'accord avec Jean-Pierre.

Sophie Keller, pour la HAS.- Nous pouvons l'afficher en clair, en mettant « traitement hypolipémiant optimisé, ou intolérance absolue aux statines et à l'ézétimibe ».

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, parce que les contrôleurs de l'Assurance maladie ne donnent pas l'autorisation.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il faut voir le logigramme.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, le logigramme donne un peu mal à la tête. Pour le coup, nous avions discuté avec l'Assurance maladie et ils n'avaient pas de problème avec cette définition de traitement hypolipémiant optimisé. Ils n'avaient pas de souci avec cela.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, mais vous savez que d'une caisse d'Assurance maladie à l'autre, en réalité il y a des différences d'interprétation. On le sait.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense qu'il faut mettre « intolérance absolue aux statines et à l'ézétimibe » également dans le libellé. C'est juste un commentaire.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Puis-je faire un commentaire ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Bien sûr.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- En fait, le terme de myopathie reconnu par un neuro-myologue n'est pas utilisé, parce que c'est ce que vous avez mis en exergue comme étant l'intolérance absolue aux statines et ézétimibe. Le reste, cela se gratte, cela fait un peu mal, il y a l'effet nocebo. Si véritablement il y a une myopathie avérée, donc un avis de neurologue, à ce moment-là effectivement il faut utiliser ces médicaments. Non?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il y a deux strates. Il y a les contre-indications, et ensuite l'intolérance. Ce sont deux notions différentes.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord. Dans la première ou la deuxième diapositive que l'on nous a présentée, finalement c'était la dernière ligne qu'il fallait modifier. On nous a fait remarquer que c'était finalement les myopathies, avec un avis de neurologue, qui faisaient la différence, de sorte que ce ne soit pas une porte ouverte à une utilisation maximale pour des soi-disant intolérants. Ai-je raison de dire cela ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, tu as raison, c'est « myopathie avérée » ou « myopathie confirmée ».

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Voilà, donc il faudrait retrouver cela dans le libellé.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je suis obligé de vous quitter, j'ai une urgence. Je vous transmets mon vote. Je suis obligé de vous quitter.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est pris en compte. Je pense qu'Élisabeth avait encore un commentaire.

Un Chef de Projet pour la HAS.- Et par rapport à l'ISP, Monsieur Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il y a une revendication d'ISP ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, il y a une revendication d'ISP pour PRALUENT.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Est-ce qu'il y en avait un préalablement ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Lors des derniers avis de la commission, qui en 2018 pour REPATHA et en 2019 pour PRALUENT concernaient la prévention secondaire, il y avait eu un ISP pour les deux produits. En fait, cela dépend de l'indication.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais là c'était l'indication de prévention secondaire pour les deux produits.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Par contre, pour les préventions primaires, il n'y avait pas eu d'ISP.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y avait eu un ISP pour REPATHA et pas pour PRALUENT.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous sommes quand même dans une sous-catégorie, là. Il faudrait peut-être revoir la doctrine, s'il vous plaît. Qu'est-ce que cela représente comme population de patients ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- On va être entre 1 % et 2 % des patients sous statines.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On ne peut pas dire que ce soit une population rare.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En France, elle est estimée à 2 800 patients.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce n'est quand même pas beaucoup. Pouvons-nous revoir la doctrine là-dessus ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous sommes sur un besoin personnellement couvert, à ce stade, si vous le confirmez. Il y a une prévalence faible, donc il fait un impact supplémentaire sur la morbidité et une amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie.

Michel Clanet, le Vice-Président.- L'amélioration importante dans le parcours de santé, je ne la vois pas.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Non, mais pour la morbidité, il y a juste l'étude post hoc d'ODYSSEY, mais c'est du post hoc, ce n'est pas une preuve.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Le remplacement de l'aphérèse ou la diminution du nombre d'interventions chirurgicales, cela peut être considéré aussi.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Pour les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, oui.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Mais c'est la population cible que nous venons de définir, avec ce chiffre.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, c'est la population cible. Faut-il le découper entre les patients qui présentent une hypercholestérolémie familiale et les autres ? L'ISP me paraît un peu limite, personnellement. Nous votons sur l'ISP, le SMR et l'ASMR. Pardon, Albert avait encore une question.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Oui. Le fait d'avoir ajouté « et/ou ézétimibe » va diminuer considérablement la population. On a beaucoup parlé des effets secondaires des statines, mais les effets secondaires d'ézétimibe ne sont pas du même niveau. Le fait d'avoir mis « et/ou » va-t-il diminuer la population ? ? Normalement, cela devrait.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- En fait, les contre-indications et intolérances à l'ézétimibe sont tout à fait exceptionnelles.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'est pour cela que je ne sais pas si les 2 000 patients y sont.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Faut-il mettre le « ou » ? Remettez la diapositive de vote, s'il vous plaît.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Dans la pratique, quand il y a une intolérance, met-on ézétimibe, ou l'associe-t-on uniquement aux statines ? Est-ce une alternative qui est fréquemment proposée en cas d'intolérance aux statines ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- L'ézétimibe, oui. C'est dans toutes les recommandations. La baisse de LDL-cholestérol est modeste, puisqu'elle est de l'ordre de 20 %, mais comme c'est un produit bien toléré, oui, c'est la première alternative en cas d'intolérance aux statines.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense qu'il n'est pas utile de mettre « ou l'ézétimibe ».

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela correspond au libellé de la demande de réévaluation. C'était inclus. C'est pour cela que nous l'incluons également.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ne serait-il pas plus clair d'enlever le « ou » ? Avons-nous le droit de le faire ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Le problème est la contre-indication ou l'intolérance aux statines. Personnellement, j'avais conseillé de supprimer « et/ou l'ézétimibe ». Je pense que le problème ne se pose quasiment pas en pratique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'idée d'avoir mis cette précision était vraiment, pour la CNAM, de ne pas sauter l'étape ézétimibe et de bien prévoir les anti-PCSK9 en troisième intention. C'est pour cela qu'il y avait cette précision.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Avez-vous fait votre calcul prévisionnel avec cette donnée-là, en tenant compte du faible nombre de patients potentiellement intolérants à l'ézétimibe ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non. La population intolérante à l'ézétimibe n'est pas mesurable. Il n'y a pas de données. L'estimation est donc faite uniquement sur les statines.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ne vaut-il pas mieux supprimer « et/ou ézétimibe », qui n'a pas grand sens clinique ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Si nous le laissons, le médicament ne sera pas utilisé.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je pense que nous pouvons l'enlever. En revanche, vu que dans la réévaluation on voulait revoir l'intitulé qui vous est affiché, si j'ai bien compris, il va falloir qu'on se prononce pour le « et/ou ézétimibe », mais nous pouvons faire deux votes séparés.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense que nous pouvons le voter comme cela. La CNAM l'a demandé comme cela. Cela entre dans le logigramme. Je crois que nous n'avons qu'à rester

dans cette proposition-là. Je propose que nous votions, l'ISP, le SMR et l'ASMR, avec la définition de la stratégie telle qu'elle a été présentée, pour REPATHA. Nous verrons PRALUENT après.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- [REDACTED]

Michel Clanel, le Vice-Président.- Nous passons à PRALUENT. Nous laissons le libellé comme il l'était, « maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie », et « en association avec le traitement optimisé ». Avions-nous dit que nous ajoutions quelque chose au traitement hypolipémiant optimisé, tout à l'heure, sur le précédent ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Du coup, nous indiquons clairement les contre-indications et intolérances.

Michel Clanel, le Vice-Président.- Très bien. Là aussi, il y a une demande d'ISP, d'un SMR important et d'une ASMR V. C'est cela ?

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Excusez-moi, mais « syndrome coronaire aigu récent », cela me ne va pas.

Michel Clanel, le Vice-Président.- Nous sommes d'accord, nous l'avions dit.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Je pense que cela prête à confusion. Je pense qu'en plus, dans le cadre des myopathies qui surviennent sous statine lors d'associations par exemple à des inhibiteurs du cytochrome, pour ceux dont le métabolisme passe par là, le SCA peut être ancien, et l'effet indésirable ou l'intolérance aux statines vraie, avec myopathie, peut survenir tardivement. Je pense qu'il y a certaines caisses qui vont tiquer et qui vont refuser, alors qu'il y a l'indication, et honnêtement ce seront très peu de patients qui seront dans ce cas. Sincèrement je supprimerais « récent » du libellé.

Michel Clanel, le Vice-Président.- Nous en avons déjà discuté. Jean-Claude, es-tu d'accord avec cela ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui. Je suis d'accord, en sachant que PRALUENT n'avait évalué que des patients avec syndrome coronaire aigu. On ne peut pas étendre cela à l'ensemble de la population de type REPATHA.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Bien sûr, mais pas seulement « récent ». C'est juste cela.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Effectivement, le terme « récent » est très difficile à définir, et il n'est pas très cohérent sur le plan clinique.

Michel Clanel, le Vice-Président.- Nous sommes donc d'accord pour supprimer le terme « récent ».

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je m'excuse, nous pouvons supprimer le terme « récent » dans cette sous-indication, mais il faudra réévaluer si nous voulons le faire dans toute l'indication.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- À ce stade, nous ne pouvons le faire que dans cette sous-population qui fait l'objet de la réévaluation d'aujourd'hui.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Cela n'impose pas obligatoirement de refaire l'évaluation. Si ? Considérez-vous que ce que nous avons fait tout à l'heure, au début de la réunion, en faisant une petite modification du contenu du texte, peut être fait pour les autres, ou restons-nous simplement à cette population-là ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela ne pourra pas être traité comme pour les dossiers précédents.

Michel Clanet, le Vice-Président.- D'accord, donc nous restons dans cette sous-population. Pierre, veux-tu reprendre la main ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, je te laisse continuer, Michel. J'ai trop pris cela en cours de route. J'ai bien compris votre problème, mais je te laisse continuer.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Dans ce cas, nous considérons que tu es absent.

Pierre Cochat, le Président.- Alors je me déconnecte. Ce n'est pas logique que je prenne la main.

(*Pierre Cochat quitte la séance.*)

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci. Nous votons l'ISP, le SMR et l'ASMR.

Étienne Lengliné, le Vice-Président.- La DSS voudrait intervenir.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Je suis désolée, je vais juste avoir une demande de précision. Ce n'est pas clair pour moi. Je fais un petit retour en arrière sur le fait de garder le « ou » dans le « et/ou l'ézétimibe », dans la mesure où c'est un traitement de troisième intention. C'est juste une demande de clarification.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'après ce que j'ai compris, pour l'instant nous avons voté dans les contre-indications aux statines et/ou l'ézétimibe.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Oui, et pourquoi pas aux statines et à l'ézétimibe, vu qu'il est prévu que ce soit un traitement de troisième intention ? Je suis désolée de faire un retour en arrière, mais le rationnel n'est pas clair pour moi.

Michel Clanet, le Vice-Président.- L'ézétimibe est toujours en deuxième intention, et la stratégie est statines, ézétimibe, puis les antiPCSK9. S'il y a une contre-indication aux statines, on passe à l'ézétimibe. Il me semble quand même que tel que c'est rédigé, cela veut dire que l'ézétimibe arrive après les statines dans tous les cas. Non ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, d'autant plus que l'on peut être intolérant aux statines mais pas intolérant à l'ezétimibe, et pourtant insuffisamment contrôlé juste avec l'ezétimibe.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je fais une petite remarque. La proposition « et/ou » est très pratique. C'est « et/ou ».

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous votons, si vous voulez bien, sur l'ISP, le SMR et l'ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 2 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 19 voix pour une absence d'ISP. Nous avons 21 voix pour un SMR important et 21 voix pour une ASMR V.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci beaucoup. Est-ce adoptable sur table ou vaut-il mieux que l'on relise la stratégie ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si possible, nous préférerions ne pas l'adopter sur table et le voir la semaine prochaine.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Très bien. Merci.