



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 mars 2022

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. Examen – Extension d’indication – REPATHA 140

M. Le P^r COCHAT, Président.- Nous passons avec de l’avance, cela n’arrive pas souvent, à REPATHA.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport sur ce dossier. Je fais rentrer à nouveau Monsieur Péron.

(Monsieur Péron rejoint la séance.)

M. Le P^r COCHAT, Président.- On a un expert.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Non, c’est un rapport écrit.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Très bien nous allons voir REPATHA. Tu nous donnes les déports, y compris pour l’expert, Elisabeth.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport pour ce dossier. Concernant Monsieur Mas, il n’a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d’intérêts.

Un chef de projet pour la HAS.- Aujourd’hui, vous allez examiner l’extension d’indication pédiatrique de REPATHA. Pour rappel, c’est l’evolocumab, c’est un anti-PCSK9 en sous-cutané. Vous allez examiner son extension pédiatrique chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans, qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à la fois en association avec une statine seule ou une statine avec d’autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée, ou seule en association avec d’autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre indiquées. C’est également chez les enfants âgés de 10 à 11 ans qui présentent une hypercholestérolémie familiale homozygote, en association avec d’autres thérapies hypolipémiantes.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique chez les hétérozygotes un SMR important chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans, avec une hypercholestérolémie hétérozygote insuffisamment contrôlée malgré un traitement optimisé, et chez les homozygotes, un SMR également important chez les enfants âgés de 10 à 11 ans, avec une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d’autres thérapies hypolipémiantes. Pour ces deux indications, le laboratoire revendique une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et il ne revendique pas d’intérêt de santé publique.

Nous voulions vous rappeler les précédentes évaluations de REPATHA dans ces deux indications. En 2018 et en 2021, vous aviez examiné REPATHA chez les adultes, vous aviez voté un SMR important et une ASMR V chez les patients adultes qui présentaient une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse, à la fois en association à un traitement hypolipémiant optimisé, ou en

monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Chez les patients hétérozygotes, vous aviez voté un SMR important et une ASMR IV en 2015 dans l'indication de l'AMM, à savoir chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, qui présentaient une hypercholestérolémie familiale homozygote, en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

On voulait rapidement vous présenter les données cliniques. Je vous rappelle qu'il y a des données cliniques chez l'adulte qui étaient majoritairement basées sur des critères biologiques. Chez les hétérozygotes, il y a eu des données sur le taux de LDL-aphérèse, la variation du LDL. Il y a eu également un critère sur la variation de recours à la LDL-aphérèse. Chez les homozygotes, c'était uniquement sur les critères biologiques de variation du taux de LDL. Il y a eu aussi des études chez les intolérants aux statines.

Pour ce dossier, on a eu deux nouvelles études qui sont l'étude HAUSER-RCT, qui est une étude randomisée, contrôlée versus placebo, d'une durée de 24 semaines, dont le critère principal était également un critère biologique, à savoir la variation du taux de LDL-C qui est significatif. Cette étude n'incluait que des patients hétérozygotes.

Pour les patients homozygotes, le laboratoire a fourni l'étude HAUSER-OLE qui reprenait les patients hétérozygotes de l'étude RCT et qui avait rajouté 13 patients homozygotes. C'était une étude de suivi en phase ouverte de tolérance.

Pour ce dossier, nous avons eu le rapport écrit du Professeur Mas qui vous sera présenté plus tard, mais je vais d'abord laisser la parole aux professeurs Daubert et Mercier qui ont fait un rapport et une présentation sur ce dossier.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Merci. J'interviens le premier. Pour rappel, evolocumab est un des deux anticorps monoclonaux disponibles en France dirigés contre PCSK9. Ces médicaments ont un statut d'exception, avec une prescription réglementée qui est soumise à l'autorisation préalable de l'Assurance maladie. Contrairement à l'adulte, la demande d'extension pédiatrique ne concerne qu'un domaine limité, celui des hypercholestérolémies familiales, homozygotes et hétérozygotes.

Avant d'analyser le dossier proprement dit, nous pensons utile, avec Jean-Christophe de revenir sur quelques aspects importants de cette pathologie génétique à haut, ou très haut risque cardiovasculaire, à commencer par le diagnostic des formes hétérozygotes, qui est un peu compliqué. Il repose sur trois critères principaux.

- Premier critère : un taux de LDL-C élevé pour le consensus international 2015, parce qu'il existe plusieurs consensus différents, la limite était de 1,80 gramme par litre à deux dosages consécutifs ou 1,60 gramme, s'il existait une histoire familiale d'accidents cardiovasculaires prématurés.
- Deuxième critère : c'est un score de probabilité clinique élevé. Le score utilisé en Europe est celui de la *Dutch Lipid Clinic*.
- Enfin, troisième critère : la preuve génétique, sachant qu'elle n'est actuellement

exigée qu'en cas de score de probabilité clinique intermédiaire.

Pour rappel, nous avons résumé sur cette plaque les principales données épidémiologiques et cliniques. Je passe rapidement sur les formes homozygotes qui sont dues à une mutation bi-allélique. C'est une maladie ultra rare avec une prévalence estimée à 1 pour 200 000. Le LDL-c est considérablement élevé, habituellement supérieur à cinq grammes par litre, dès la naissance. Les premiers événements cardiovasculaires majeurs surviennent avant l'âge de 20 ans, en rapport avec une athérosclérose diffuse et extrêmement extensive qui touche en particulier l'aorte initiale, les coronaires, la valve aortique, puis les troncs supra-aortiques.

Les formes hétérozygotes ont une prévalence beaucoup plus élevée, jusqu'à 1 pour 200, dans certaines populations européennes. Le LDL-c est moins augmenté, mais peut atteindre des valeurs proches des formes homozygotes chez certains patients, avec une double mutation composite. L'élément le plus important, c'est que les événements cardiovasculaires sont beaucoup plus tardifs, survenant en moyenne entre 40 et 50 ans chez l'homme, 50 et 60 ans chez la femme. Il s'agit très majoritairement d'événements coronariens.

En pratique, quelle que soit la forme, homozygote ou hétérozygote, et le type de mutation, le pronostic est essentiellement conditionné par quatre facteurs :

- le taux de LDL-c avant traitement,
- la précocité du traitement,
- le taux de LDL-c sous traitement,
- l'existence éventuelle d'autres facteurs de risques majeurs associés : tabagisme, HTA, diabète, mais ils sont rares chez l'enfant.

Enfin, j'ai rajouté sur cette diapositive les objectifs de traitement dans les hypercholestérolémies familiales, homo ou hétérozygotes. Retenez qu'en prévention primaire, la cible actuelle est de 1,35 gramme par litre chez l'enfant.

Une petite plaque, sur les traitements actuellement recommandés chez l'adulte et chez l'enfant et leur niveau de preuve. Il faut savoir que la plupart des essais randomisés de phase III se sont limités à évaluer l'efficacité sur le LDL-C et la tolérance. Quelques essais sur les statines et un essai sur l'ézétimibe ont étudié, sur une durée maximale de deux ans, l'effet sur l'athérome infraclinique, en l'occurrence l'épaisseur intima-media carotidienne.

En ce qui concerne la morbi-mortalité, on ne dispose que de données observationnelles suivies de cohortes, comparaisons à des données historiques. Jean-Christophe en fera la synthèse rapide.

En ce qui concerne l'effet des différentes classes médicamenteuses sur le LDL-cholestérol, on sait que les statines abaissent le LDL-C de 30 à 40 % en moyenne lorsqu'on prescrit un régime de haute intensité, avec une bonne, voire une très bonne tolérance chez l'enfant, bien meilleure que celle que l'on connaît chez l'adulte.

L'ézétimibe en monothérapie abaisse le LDL cholestérol d'environ 25 % chez l'enfant, avec là aussi une bonne tolérance. Dans un essai de phase III, l'association Statines/ézétimibe a baissé le LDL-C cholestérol de 56 % en moyenne. La LDL-aphérèse reste le traitement de recours, mais il faut savoir qu'il n'est pris en charge en France que pour des taux de LDFC supérieurs à trois grammes par litre, en prévention primaire reste l'évolocumab qui réduit le LDL-c dans des proportions voisines de LDL-aphérèse. C'est environ 60 % chez les patients hétérozygotes adultes. Mais il faut savoir aussi que l'efficacité relative est beaucoup plus modeste, de l'ordre de 20 à 30 % chez les patients homozygotes dus à l'absence de récepteur LDL fonctionnel.

Comment sont utilisés ces médicaments en pratique ? Le laboratoire a communiqué des données non publiées qui proviennent du registre français sur les hypercholestérolémies familiales : le registre REFERCHOL. Je me limiterai à commenter la population hétérozygote qui est surlignée en fer et qui représente 674 enfants, diagnostiqués en France. Il est intéressant de noter qu'un génotypage a été réalisé dans près de 60 % des cas, ce qui montre que le diagnostic génétique est passé dans la pratique courante, en France.

Les données les plus surprenantes concernent le traitement : 47 % des enfants diagnostiqués ne recevraient aucun traitement hypolipémiants en France. 48 % seulement reçoivent une statine, exceptionnellement un régime de haute intensité. La prescription d'ézétimibe est tout à fait confidentielle. Enfin, aucun enfant dans le registre n'était sous LDL-aphérèse, ou ils ne recevaient d'anti-PCSK9.

J'en viens à la demande d'extension de REPATHA, en commençant par les enfants homozygotes de 10 ans ou plus. Le dossier est basé sur une toute petite cohorte qui a été intégrée dans une étude non comparative en ouvert, l'étude HAUSER-OLE dont on reparlera dans un instant pour les hétérozygotes. Cette étude avait pour objectif de décrire la tolérance d'évolocumab au cours d'un suivi de 80 semaines.

La population qui nous intéresse aujourd'hui se limite à six enfants de moins de 12 ans, tous avec une mutation bi-allélique sur le gène LDLR, tous recevant un traitement hypercholestérolémiant oral maximal, avec une statine à forte intensité et ézétimibe. Ils étaient donc réellement bien traités. La médiane de LDL-c à l'inclusion était proche de 4 grammes par litre. Au terme des 80 semaines de suivi, le LDL-c n'avait été abaissé que de 12 % en moyenne, confirmant les données que l'on connaissait déjà dans les formes homozygotes de l'adulte. La tolérance était globalement bonne. C'est tout ce que nous avons pour les homozygotes.

Pour les hétérozygotes, nous disposons d'une étude comparative en double aveugle versus placebo : l'étude HAUSER-RCT. Les critères d'inclusion ont été un diagnostic d'hypercholestérolémie hétérozygote par génotypage ou score de probabilité élevé, et un traitement hypolipémiant oral à dose stable, il n'était pas dit optimisé au maximal, depuis quatre semaines au moins. Le critère principal était la variation des LDL-c entre T0 et la semaine 24. Les critères secondaires étaient divers paramètres lipidiques, ainsi que la variation de l'épaisseur intima-média carotidienne. 157 patients ont été inclus d'âge 10 à 17 ans, dont 25 % entre 10 et 12 ans. Les deux tiers ont eu un diagnostic génétique. Le LDL-c basal était en moyenne de 1,85 gramme par litre. Concernant le traitement hypolipémiant, presque tous les patients recevaient une statine, mais 16 % seulement à un régime de haute

intensité. Le taux de prescription d'ézétimibe a été très faible. Je ne pense pas que l'on puisse parler de traitement hypolipémiant oral réellement optimisé dans cette étude.

Voici les principaux résultats à S24. Le LDL-c avait baissé en moyenne de 44 % dans le bras évolocumab, soit une différence inter-bras de 37 %. En valeur absolue, la baisse moyenne était de 0,77 gramme par litre. Comme attendu, avec une durée de suivi aussi courte, aucune différence n'a été observée sur l'IEM carotidienne. La tolérance était satisfaisante et conforme à ce qui était connu chez l'adulte.

Enfin, les patients d'HAUSER-RCT ont été inclus dans l'étude d'extension ouverte HAUSER-OLE, dont nous avons déjà parlé à propos de la petite cohorte homozygote. En résumé, l'efficacité biologique s'est maintenue sur un suivi de 80 semaines, avec un taux moyen de LDL-c de 1,20 gramme par litre en fin de suivi, indiquant qu'une majorité de patients avaient atteint l'objectif théorique recommandé de moins de 1,35 gramme. Quatre patients ont eu un effet indésirable grave de grade 3, mais sans nécessiter d'arrêter le traitement. Il ne semble pas y avoir eu d'événements cardiovasculaires.

On fera une conclusion commune après Jean-Christophe, qui a quelques éléments à rajouter, en particulier sur les données de morbi-mortalité.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Merci, à tous les deux d'avoir essayé de faire cela ensemble.

M. MERCIER, membre de la CT.- Merci Jean-Claude. L'avantage de la HAS, c'est que cela permet de réunir différents spécialistes et de les faire converger. Je remercie Jean-Claude d'avoir attiré l'attention des pédiatres, via mon intermédiaire, vers quelque chose qui me semble extrêmement important et qui est véritablement négligé dans notre pays. Par-delà de REPATHA, il va falloir peut-être se poser quelques questions.

J'ai découvert grâce à lui et dans l'*European Heart Journal* de 2015, ce titre provocateur : « *Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents : gaining decades of life by optimizing detection and treatment.* » Il y a trois éléments importants.

L'hypercholestérolémie familiale a une incidence d'environ 1 sur 250 enfants et par conséquent dix fois supérieure à la mucoviscidose ou à la drépanocytose. Cette plaque vous montre qu'ici, c'est une artère, son remodelage lorsqu'il n'y a aucun traitement. Ici, lorsqu'on fait un traitement, on arrive à retarder les événements qui vont survenir, en particulier dans l'hypercholestérolémie, familiale hétérozygotes vers 40-50.

Ici, vous avez l'évolution du rapport intima-média de la carotide qui montre que très progressivement, à partir de l'âge de 8 à 10 ans, si on n'intervient pas, on a un remodelage progressif. On le voit lorsqu'on compare l'intima et le média chez les familles hétérozygotes et chez les frères et sœurs qui ne sont pas atteints. Il y a une différence en termes de média. Il n'y a par contre pas de différence en termes de progression de l'épaisseur médiane.

Ce petit schéma vous montre que pour quelqu'un qui a une espérance de vie de 18 ans, si l'on introduit une statine à l'âge de 10 ans, on va modifier l'exposition au LDL-cholestérol, alors que pour un sujet d'environ 50 ans, on voit qu'il faut intervenir avec des fortes doses de statines et plus précocement pour retarder l'apparition de ces phénomènes.

Il a été publié en 2008 dans le *New England*, cette étude : 24 mois, en double aveugle, simvastatine versus simvastatine plus ézetimibe, 720 patients avec hypercholestérolémie familiale. Le critère de jugement principal était le *mean carotid intima-média thickness*. On voit qu'il n'y a aucune différence, mais je vous rappelle que c'est deux ans de traitement. Alors qu'il y a sur les paramètres biologiques, en pourcentage de réduction avec simvastatine ou simvastatine plus ézetimibe un net avantage à associer les deux en fonction du temps sur 20 mois. Il y a bien un effet biologique sans effet sur le remodelage carotidien.

La diapositive suivante est tout à fait intéressante parce que c'est le suivi pendant 20 ans d'enfants avec une hypercholestérolémie familiale sous statine. Malheureusement, il ne s'agit que d'un *single center RCT*, c'est l'*Amsterdam Medical Center*, la *Dutch Lipid Clinic*, qui sont nettement en avance sur notamment les Français. 214 patients avec hypercholestérolémie familiale comparés à 95 *siblings* non affectés. On voit très clairement que chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale, le fait de les mettre pendant 20 ans sous statines va réduire le LDL cholestérol, et chez les *unaffected siblings*, il n'y a pas de changement.

Il n'y a pas de différence significative dans la progression moyenne de ce *thickness intima-media* carotidien sur 20 ans. Par contre, il y a une nette réduction des *cardiovasculars events* à 39 ans. La *Freedom for cardiovasculars events* chez les enfants avec hypercholestérolémie familiale traitée et en comparaison avec leurs parents qui eux, étaient porteurs du gène, mais n'étaient pas traités, là, c'est pour le décès de *cardiovasculars events*. Cela veut dire qu'il faut attendre au moins 20 ans, probablement 40 ans, pour voir une réduction.

L'enjeu est de mettre ensemble des pédiatres qui, pour très peu d'entre eux, sont au courant ou sont conscients de cette hypercholestérolémie familiale qui a une incidence bien plus élevée que la mucoviscidose, que la drépanocytose, avec des enjeux pour plus tard que voient les cardiologues. Mais faute d'un dialogue très fructueux entre la communauté des pédiatres et la communauté des lipidologues et des cardiologues, on est peut-être en train de rater un enjeu de santé publique tout à fait considérable.

Vous avez compris que pour l'évaluation de REPATHA, ce n'est pas 24 semaines qu'ils vont faire une différence, ce ne sont pas des critères biologiques qui vont faire une différence. Les enjeux sont bien plus importants et bien plus conséquents que ces trois plaques ont tenté de résumer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup pour cette revue. Avez-vous des questions ou des commentaires ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais prendre la parole si vous le permettez, pour résumer, le rapport d'expert qui va dans le même sens que ce qui vous a été présenté jusqu'à présent, mais je vais vous citer plus clairement son rapport.

Le professeur Mas rappelle que l'hypercholestérolémie hétérozygote est un facteur de risque cardiovasculaire, avec une pathogénie qui débute dès l'enfance et des accidents vasculaires qui surviennent à l'âge adulte. Le diagnostic peut être retenu quand le taux de LDL reste supérieur à 1,9 gramme par litre après un régime, et il peut être confirmé par biologie moléculaire. Pour la forme homozygote, le processus est plus rapide, avec des accidents dès l'enfance. La base du traitement est la LDL-aphérèse.

La prise en charge repose sur une alimentation pauvre en graisse. Le traitement médicamenteux est, en première intention, les statines à partir de 8 ans et en deuxième intention l'association à l'ézétimibe. L'objectif thérapeutique est un taux de LDL-C inférieur à 1,3 gramme par litre, idéalement inférieur à 1,1 gramme par litre.

Concernant les études cliniques, le Professeur Mas rappelle que dans l'étude HAUSER-RCT, les critères diagnostic de l'hypercholestérolémie hétérozygote sont celles utilisées classiquement. Les malades sont ceux que l'on voit en pratique, c'est-à-dire avec un taux de LDL-c qui reste parfois supérieur à 1,30 gramme par litre, malgré un traitement optimisé par statine et ézétimibe. Le Professeur Mas précise que la tolérance du produit semble correcte, notamment d'après l'étude de tolérance HAUSER-OLE.

Pour lui, l'évolocumab offre, d'une part, l'avantage d'élargir l'arsenal thérapeutique et d'autre part, en tant qu'injection mensuelle, il pourrait apporter un gain dans l'observation du traitement. Il précise aussi qu'il est impossible de répondre sur la morbi-mortalité de cette pathologie, et qu'on peut avoir une estimation de façon indirecte, via les recommandations des taux cibles établis par les sociétés savantes.

Le Professeur Mas conclut, je cite : que ce traitement pourrait permettre de normaliser le taux de LDL-C dans une proportion plus importante des enfants suivis pour une hypercholestérolémie hétérozygote. Cela réduirait leurs risques de maladies cardiovasculaires ischémiques. Les données de tolérance sont correctes. Il précise que les études pédiatriques ont été réalisées avec la posologie de 420 milligrammes toutes les quatre semaines et la proposition de 140 milligrammes tous les 80 jours est basée sur une étude adulte antérieure.

Voilà pour le résumé.

M. Le P^r COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT. - Je voulais avoir une autre remarque, parce que je crois me souvenir que lorsque l'on avait évalué REPATHA chez l'adulte, l'enjeu avait été un médicament monoclonal *antibody*, anticorps monoclonal versus des plasmaphérèses. En réalité, la plasmaphérèse me paraît se justifier dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, où le risque en cardiovasculaire est très important, et surtout le LDL-cholestérol est très élevé, alors qu'il y a réellement, peu d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote qui expose à de tels risques.

Je voulais avoir le commentaire de Jean-Claude Daubert là-dessus, puisque finalement, lorsque dans la présentation qui est faite par le chef de projet, on voyait les LDL-aphérèses qui étaient faites dans le groupe des hétérozygotes, alors que ce serait plus à la place des homozygotes. Le remplacement d'une aphérèse, surtout régulière, par un anticorps monoclonal, peut se justifier en termes d'économie. Là, on est vraiment dans une autre dimension temporelle, dans une autre dimension factuelle qui est d'éviter le remodelage progressif ou l'athérome pour 40 - 50 ans. C'est l'enjeu.

M. DAUBERT, membre de la CT. - Si je peux réintervenir Pierre. La place de la LDL-aphérèse dans les formes hétérozygotes est relativement limitée. On avait vu tout à l'heure qu'il y avait un certain chevauchement, en particulier dans certaines formes génétiques, entre les

homozygotes et les hétérozygotes. Il y a effectivement quelques hétérozygotes qui ont des taux de LDL cholestérol qui sont extrêmement élevés, de l'ordre de 3,50, 4, 4,50 grammes par litre et qui peuvent éventuellement requérir, bénéficier de LDL-aphérèse. Mais ces patients sont peu nombreux.

Dans la très grande majorité des cas, le problème, ce sont des LDL cholestérol aux alentours de 2 - 2,50 grammes par litre. Le problème est donc la prévention d'accidents cardiovasculaires, essentiellement d'accidents coronariens. Il y a très peu d'AVC, ce sont essentiellement d'accidents coronariens qui risquent de survenir 40 à 50 ans plus tard.

Il y a un problème pour détecter ces patients à risque et comment les traiter ? On a vu que dans le registre français, actuellement, c'est extrêmement surprenant : la moitié des patients détectés n'avait aucun traitement hypolipémiant, pas même une statine à basse intensité. Là, il y a tout de même un premier problème.

Le premier stade, c'est certainement chez les patients qui sont considérés à risque d'instituer, outre le régime alimentaire, un traitement hypolipémiant oral efficace. Cela signifie une statine en débutant par de faibles doses et en les augmentant progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée. Si ce n'est pas suffisant de rajouter l'ézétimibe, dont on a vu qu'il avait une efficacité biologique qui était loin d'être négligeable, une bonne tolérance en association à statine.

Dans ce cadre, quelle peut être la place de l'évolocumab, dans anti-PCSK9 sous-cutané ? Il y a certainement une place parce qu'il y a des patients qui ne peuvent être contrôlés par le traitement oral. Ceci dit, il faut aussi prévenir d'éventuels mésusages. On a la présomption, on en avait déjà discuté chez l'adulte, que la relative facilité de traitement avec une injection sous-cutanée mensuelle pourrait faire prescrire ce traitement très facilement par rapport à un traitement oral traditionnel. Je pense qu'il faut accepter ce produit. On verra dans un instant quelle évaluation, quelle cotation lui donner, mais il faut que cette prescription soit très bordée comme chez l'adulte. Moins que chez l'adulte, le lien aux indications de LDL-aphérèse ne me semble absolument pas adapté aux enfants, mais cette prescription doit être très bordée aussi chez l'enfant.

Je pense que les termes ont de l'importance dans le libellé de l'AMM. Il est dit que l'enfant doit être sous traitement hypolipémiant optimisé. Personnellement, je préférerais une formulation plus précise de type traitement hypolipémiant oral maximal toléré. Oral, cela sous-entend les statines et l'ézétimibe.

Le deuxième point concerne la notion d'insuffisamment contrôlée. Je ne sais pas bien comment la définir. Faut-il mettre un seuil ? Chez l'adulte, en prévention secondaire, il y a un seuil qui est très précisément défini dans l'AMM, qui est de 0,70 gramme par litre. Faut-il faire la même chose chez l'enfant ? Je ne sais pas, mais je crois qu'il y a un risque réel de mésusages et qu'il faut l'appréhender. L'intitulé que l'on va donner à l'autorisation de remboursement doit suffisamment être précis pour prévenir, dans la mesure du possible, ces mésusages.

M. Le P^r COCHAT, Président. - OK, juste un micro-commentaire. Il y a tout de même eu des LDL-aphérèse chez l'enfant. Ce n'est pas très fréquent, mais cela a été fait.

J'ai une petite question, peut-être plutôt pour Jean-Christophe. Je n'ai pas bien compris tout de même pourquoi on a fait finalement un sous-groupe des 10 à 12 ans ?

M. MERCIER, membre de la CT.- Il est probable que cette identification vienne d'un débat dans la littérature sur : quand optimiser le dépistage et quand optimiser le début des statines ? Dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, il est clair que le mécanisme d'hétérogenèse est très précoce, donc la logique serait d'abord un dépistage néonatal, comme il est fait par exemple pour la mucoviscidose ou la drépanocytose, c'est-à-dire de mettre cela en plus. C'est tout un travail pour faire avancer les choses, bien sûr.

Ensuite, dans l'hétérozygote, il y a un certain nombre de gens qui arrivent sur le consensus qu'il conviendrait de commencer les statines à 10 à 12 ans, c'est-à-dire qu'au moment de l'adolescence. L'adolescence, c'est aussi le problème de la compliance médicamenteuse qui est un autre sujet. Je ne peux pas te répondre plus loin.

Ce qui me frappe, parce que j'étais complètement ignorant sur cette maladie, c'est que l'exposition à un taux de cholestérol élevé, multiplié par le nombre de jours, la durée, c'est-à-dire une dose cumulative explique finalement l'évolution vers l'athérome. En fin de compte, je rejoins ce qu'a proposé Jean-Claude Daubert, c'est-à-dire un traitement hypercholestérolémiant maximal toléré avant de passer à des injections sous-cutanées.

Il y a une confusion entre l'hypercholestérolémie familiale, maladie génétique dans laquelle on peut prévoir les événements à long terme, statistiquement, et toute la cohorte des obèses. Il faut vraiment limiter les choses à un cadre bien défini. Je me souviens de ce qu'a écrit Jean-Claude sur sa première plaque. Faut-il exiger un diagnostic génétique ? La *Dutch Lipid Clinic*, 98 % des patients qu'ils ont suivis pour 20 ans, il y avait une génétique.

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK. Tu avais une remarque ponctuelle, d'ailleurs, je ne sais pas si c'était cela. OK. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M. MERCIER, membre de la CT.- La remarque ponctuelle que je peux ajouter tout de même, c'est que j'ai téléphoné hier à Christelle Gras-Leguen, qui est la Présidente de la Société française de pédiatrie. Pourquoi ? Parce qu'il semblerait qu'une initiative avait été prise notamment par des lipidologues et des cardiologues adultes nantais, comme Christelle Gras-Leguen est à Nantes. Peut-être qu'il y avait lieu de travailler ce sujet, qui est véritablement un sujet de santé publique, et qui a été complètement négligé, je m'excuse de le dire de la part de nos collègues pédiatres.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Tu as raison. Le dépistage néonatal, comme tu l'as cité, est aussi en réflexion actuellement.

M. MERCIER, membre de la CT.- Oui. On a bien vu finalement avec la crise COVID que les vaccins obligatoires de l'enfance ne posent pas vraiment problème. Au fond, il y a le diagnostic postnatal avec le test de Guthrie qui est largement accepté dans les maternités. Si cela peut se rajouter, cela permettrait d'avoir quelque chose de systématique, et finalement de prévoir, en fonction des risques, un facteur de risque. On est dans la même chose que la mucoviscidose ou la drépanocytose quelque part. Les Anglais ont publié dans le *New England* ou le *Lancet*, je ne sais plus, une stratégie de dépistage. Ils proposaient de prélever systématiquement... (*Coupure son*)

M. Le P^r COCHAT, Président.- On ne t'entend plus.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je suis désolé. Les Anglais avaient une stratégie un peu différente.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Effectivement, il y a un projet de dépistage systématique en France qui s'appelle le projet Chopin. Je ne sais pas d'ailleurs pourquoi CHOPIN. C'est un projet qui a été initié par des lipidologues de l'Institut du thorax de Nantes, Bernard Cariou, mais qui à l'heure actuelle, ne semble pas avoir beaucoup progressé dans sa faisabilité.

M. MERCIER, membre de la CT.- Il faut dire que la réunion datait de 2019, juste avant la pandémie. Il faut vraiment travailler ce sujet. Merci la HAS, et la commission de la transparence.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Etienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- J'avais juste une question parce que je ne suis pas sûr d'avoir bien compris. J'ai l'impression que l'intensité de la baisse du LDL cholestérol sous traitement à la semaine 24 n'est pas similaire dans l'étude pédiatrique et dans l'étude adulte. Elle semble moins importante, avec une diminution de 37,5 % à la semaine 24, dans l'étude pédiatrique. Je voulais savoir s'il y avait une raison qui pouvait expliquer que le traitement n'avait pas la même efficacité chez adulte et chez l'enfant. Parce que j'avais compris que cette baisse de LDL cholestérol chez adulte était plus importante.

J'avais une autre question sur la transposabilité des résultats, puisque finalement dans la cohorte française REFERCHOL, je vois que le taux de LDL-C dans cette cohorte, chez des patients qui sont non traités par anti-PCSK9 est de 1,74 gramme par litre de cholestérol, et je n'ai pas réussi à bien identifier quel était le taux de LDL cholestérol à l'entrée dans l'étude HAUSER-RCT. Cela correspond-il vraiment à des patients qui seraient éventuellement en échec de traitement médical ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- Pour la première question, effectivement, la réduction moyenne de LDL dans l'étude HAUSER-RCT chez les enfants est de l'ordre de 40 %, alors que les études chez l'adulte avaient montré les réductions moyennes de l'ordre de 60 %. C'est vrai qu'il y a une efficacité biologique moins importante chez l'enfant qu'elle ne l'est chez les adultes. On pourrait faire la même remarque que chez les homozygotes où globalement, l'efficacité de l'évolocumab est modérée et modeste en termes biologiques. Mais en gros elle est de 25 à 30 % chez l'adulte, alors que dans le petit groupe homozygote de HAUSER-OLE, elle était inférieure à 15 %. C'est un phénomène qui concerne a priori tous les âges.

Est-ce lié au nombre et à la fonctionnalité des récepteurs LDL-R ? Ce n'est pas du tout impossible parce que pour qu'un évolocumab fonctionne, il faut qu'il y ait des récepteurs LDL-R nombreux et fonctionnels. Dans les formes homozygotes, par définition, il n'y en a pratiquement pas, ce qui explique la faible efficacité biologique. Mais dans les formes hétérozygotes, liées à une mutation sur le gène LDL-r, on peut présumer aussi que les récepteurs sont moins nombreux, surtout en bas âge, et que pour des raisons que j'ignore, leur densité augmente après et ils sont plus facilement accessibles, expliquant une meilleure efficacité biologique.

Pour la deuxième question, le critère d'entrée dans HAUSER-RCT, je ne l'ai pas dit, c'est un LDL-cholestérol supérieur à ce fameux seuil de 1,35 gramme par litre. On se retrouve en fait avec un taux de LDL-c moyen qui est de 1,85 gramme et 60 % des patients ont un LDL-C qui est inférieur à 1,60 gramme dans registre français

M. LENGLINE, Vice-Président.- Ils ne sont pas très loin de la cible.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Ils ne sont pas très loin de la cible. Ils ont fait une stratification en inclusion entre les moins de 1,60 et les plus de 1,60. Ils démontrent que l'efficacité biologique en termes de pourcentage de baisse du LDL-c n'est pas différente dans les deux groupes. Elle est donc indépendante. C'est ce qu'il faudrait démontrer qu'elle est indépendante du taux de LDL-c de base. Mais est-ce vraiment utile, cliniquement parlant, d'abaisser le LDL-c de 40 % chez des patients qui ont un taux de départ 1,50 gramme ? Ce n'est pas complètement évident parce que toutes les données épidémiologiques disent que le risque d'accidents cardiovasculaires tardifs est essentiellement dépendant du taux de LDL-C de base et du taux de LDL-c sous traitement.

Il reste tout de même un certain nombre d'inconnus, d'imprécisions. C'est pour cela que je m'interrogeais sur l'utilité d'un seuil de base de LDL-c de base avant de prescrire un anti-PCSK9. Mais c'est extrêmement difficile à faire en pratique parce que les définitions ne sont pas homogènes d'un consensus à l'autre, parce qu'il y a cette analyse de sous-groupes de HAUSER-RCT qui est un peu troublante, parce que plein de choses. Je crois donc que finalement, il n'est pas souhaitable de mettre un seuil quantitatif précis pour la prescription d'évolovumab. Je pense que le non-contrôle par un traitement hypolipémiant maximal toléré est finalement le meilleur critère.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Serge, c'est à toi, mais peut-être qu'on vient de répondre à la question.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, effectivement. J'avais deux autres questions. Ne faudrait-il pas mettre comme condition *sine qua non* avant la prescription qu'il y ait un diagnostic génétique ?

Dernière question : est-il prévu d'une manière ou d'une autre, même si la réponse est dans 30 ans, un genre d'étude post-inscription ? Mais est-il prévu d'essayer d'évaluer dans quelques décennies l'efficacité de ces traitements qui sont très coûteux ? Finalement, en vous écoutant, on ne sait pas, pour ceux qui ont un LDL cholestérol plus proche de la normale, quel va être le bénéfice thérapeutique et la taille de l'effet.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je peux te répondre. Lorsque nous nous sommes intéressés, Serge et moi, à la mucoviscidose, on a appris énormément de l'effort qui a été fait par le registre français de mucoviscidose. 7 376 patients sont actuellement inclus, l'ensemble des patients français. Cela a permis beaucoup de publications, dont celles de montrer que le CAF Kyow a diminué de 90 % les indications de transplantation première pulmonaire. Je crois qu'il conviendrait d'avoir un registre, sauf que les nombres sont considérables, et qu'il va falloir faire cela sur toute la France. Il faut avoir une association des hétérozygotes hypercholestérolémiantes familiaux, pour que véritablement le même travail soit fait. Là, on balbutie.

M. DAUBERT, membre de la CT.- On peut s'étonner qu'avec une pathologie dont la prévalence serait de 1 sur 200, on n'ait pas été foutu capable de faire des études contrôlées randomisées. Ce sont tout de même des populations nombreuses. Mais effectivement, comme le dit, comme les événements cliniques surviennent 40 ou 50 ans plus tard. C'est extrêmement difficile, parce que la plupart des diagnostics d'hypercholestérolémies familiales hétérozygotes sont faits aujourd'hui au moment du premier accident cardiovasculaire, c'est-à-dire vers l'âge de 40 ou 50 ans chez l'homme, et 50 ou 60 ans chez la femme. Malheureusement, ce sont des diagnostics extrêmement tardifs.

Là, on s'intéresse aujourd'hui aux formes de l'enfance, c'est-à-dire détectées précocement, avec l'espoir d'une prévention efficace de ces événements cardiovasculaires tardifs. Est-il possible de mettre en place un registre pour surveiller cela ? Sur le principe, c'est une excellente chose, mais dans la réalité, ce sera extrêmement difficile. Il n'y a que les Hollandais qui ont réussi à faire cela sur une petite population, à partir d'un essai contrôlé sur la pravastatine qui a démarré il y a 20 ans, mais c'était sur une toute petite population. Le faire sur une population large, avec un suivi aussi long, me semble extrêmement compliqué.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Cela pourrait être le rôle des sociétés savantes. C'est plus dans les missions des sociétés savantes, parce que le problème est important.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Oui, tout à fait, mais 40 ou 50 ans de suivi...

M. Le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

On n'a pas complètement répondu sur l'histoire du test génétique posé par Serge. Je suis assez de l'avis de Serge. Le fait de conditionner le traitement, on en a peu discuté. Cela a des répercussions aussi. Ce n'est pas un test compagnon, mais c'est un test qui devrait être pris en charge dans ce cas. Je ne sais pas, Sophie, comment il faut appréhender les choses. C'est un problème qui me paraît important parce que, comme le disait Jean-Claude en réponse à la question de je ne sais plus qui, la sévérité des hétérozygotes peut parfois rejoindre la moindre sévérité de certains homozygotes et le phénotype ne suffit pas.

M. DAUBERT, membre de la CT.- J'avais mis cette proposition sur ma première diapositive, parce que c'est une vraie question. Là, on est devant un traitement d'exception extrêmement onéreux, de durée très lente. N'est-il pas raisonnable, avant de prescrire un tel traitement et d'engager l'enfant dans un tel traitement, d'exiger un diagnostic génétique ?

L'élément contraire, c'est que ce n'est pas du 100 %, le diagnostic génétique. Sa fiabilité, sa sensibilité est de l'ordre de 80 % actuellement. Il y aura donc 20 % d'inconnus. Mais demander un test génétique avant la prescription d'un tel traitement ne me paraît pas du tout déraisonnable, même si on sait que la sensibilité n'est pas de 100 %.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Je t'avoue que je ne comprends pas bien, d'ailleurs, pourquoi la sensibilité du test génétique est si mauvaise.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Il y a de multiples mutations qui ont été identifiées. A mon avis, et c'est aussi l'avis des lipidologues, beaucoup se contentent de demander de tester uniquement le gène qui est le plus souvent muté, c'est-à-dire le LDL-R, à l'exclusion des

autres. C'est un bilan qui est plus ou moins complet. C'est peut-être pour cela que la sensibilité n'est que de 80 %.

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK, mais c'est un problème qui me paraît hyper important. Je ne sais pas ce qu'en pense Sophie. Tu peux nous donner ton avis sur le test presque compagnon.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est une bonne question. C'est un bon point que vous soulevez là. Je n'ai pas d'avis particulier, malheureusement, mais on peut simplement demander à Cédric.

M. CLANET, Vice-Président.- Les tests génétiques sont-ils considérés comme des tests compagnons ? Ce n'est pas pareil.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Non, je suis d'accord, mais là, ce sera un peu dans cet esprit. C'est pour cela que j'ai employé ce terme entre guillemets. Mais, quoi qu'il en soit, ce sera un test conditionnel. Je ne sais pas comment on peut l'appeler, mais on va en parler avec Cédric Carbonel qui s'occupe de cela. Cela me paraît important. Il faudrait peut-être qu'on ait son avis avant l'avis.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Complètement d'accord.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- On ne l'a pas demandé chez l'adulte, par contre.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Le testing génétique devient plus fréquent en France puisqu'on a vu que dans le registre REFERCHOL qui porte sur les deux dernières années, 60 % des diagnostics avaient été confirmés génétiquement, donc cela progresse.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Claire. On verra selon l'avis de Cédric, s'il faut effectivement revoir l'aspect adulte ou pas. Français.

M. LACON, membre de la CT.- D'abord, je voulais remercier nos experts, parce que je trouve que c'est très intéressant cette discussion. Je trouve que c'est une alerte. Il n'y a pas que les pédiatres qui sont concernés, nous, généralistes, sommes aussi concernés, on voit autant d'enfants que les pédiatres. On n'est pas du tout sensibilisés à cette question. Je ne sais pas comment on pourrait l'écrire quelque part si c'est possible, mais sur les problèmes du dépistage chez l'enfant, à partir du moment où il y a des diagnostics chez des adultes, on voit les enfants derrière. Cela me paraît très important.

Après, j'ai une question. Autant je comprends bien dans les formes hétérozygotes, même si on est à très longue échéance, l'intérêt du traitement, effectivement. Autant j'ai un peu de mal à voir dans ces formes homozygotes, où on a des complications très précoces, où on a une efficacité biologique qui me paraît très limitée, et où on a une absence de récepteur, je me pose une question. Quels critères ai-je pour évaluer actuellement et pour valider l'indication et l'intérêt du traitement ? Même si je le « perçois », je me dis qu'effectivement le risque est majeur, il n'empêche, sur quels critères puis-je poser ma décision ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- La réponse est difficile. On l'a vu dans la petite population d'homozygotes dans le registre HAUSER-OLE, ce sont des enfants qui avaient déjà une

statine à la dose maximale tolérée, qui avaient déjà de l'ézétimibe et qui, malgré cela, gardaient un cholestérol LDL de l'ordre de 4 grammes par litre. L'adjonction d'évolocumab l'a fait baisser de 15 %. C'est-à-dire qu'ils sont passés en moyenne de 4 grammes à 3,10 ou 3,20 grammes par litre. C'est peu de chose, ceci dit, on arrive là à la limite des indications de la LDL-aphérèse.

Si cela permet à quelques enfants d'éviter la LDL-aphérèse, ou de réduire la fréquence des aphérèses, ou même d'obtenir des interruptions provisoires, ce n'est tout de même pas négligeable. Je crois qu'il faut l'entendre comme cela, comme une efficacité relative en plus de celle obtenue par le traitement oral maximum.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste vous interroger. Pourquoi utilisent-ils une variation relative comme critère ? Ils l'expriment en pourcentage. N'est-ce pas une explication de la différence que l'on observe de variation entre les enfants et les adultes ? Parce que pour la variation relative, c'est plus facile de baisser de 60 % si l'on part d'une valeur très élevée que si l'on part d'une valeur plus faible. C'était pour répondre indirectement à ce que disait Etienne. Cela ne peut-il pas s'expliquer parce que les valeurs de base des enfants étaient plus basses que celles des adultes ?

Le corollaire à cette question, c'est si l'objectif qui m'a l'air assez clair et consensuel, c'est d'atteindre un niveau seuil maximal, pourquoi ne rapporte-t-on pas plus facilement dans tous ces essais, le fait d'avoir atteint des valeurs de LDL cholestérol qui sont inférieures aux seuils recommandés ? Ne serait-ce pas plus pertinent plutôt que de travailler sur des variations relatives ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- Si, sans doute.

Pour les différences adultes-enfants, peut-être que les chefs de projet ont ces valeurs. Je n'ai plus les valeurs moyennes qui avaient été observées dans les études adultes Roderford et compagnie. Mais je ne pense pas qu'il y avait des différences très importantes entre les taux moyens adultes, les taux moyens observés chez l'enfant. Cela dit, les résultats sont exprimés pour les critères primaires en réduction relative, on a aussi les valeurs absolues. Dans l'étude chez l'enfant, HAUSER-RCT, la réduction moyenne était en valeur absolue de 0,80 gramme par litre. On a aussi le pourcentage d'enfants qui avaient abaissé leur taux de LDL sous traitement en dessous du seuil de 1,35. De mémoire, c'étaient les deux tiers. Mais cela pourrait être effectivement beaucoup plus pertinent d'exprimer ces valeurs en données quantitatives ou en pourcentage d'atteinte d'un objectif thérapeutique.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- J'ai entendu tout à l'heure 41 % qui étaient en dessous de 1,35 gramme, c'est moins de la moitié, dans REPATHA. Il me semblait, mais j'ai peut-être mal compris.

M. DAUBERT, membre de la CT.- C'était plus élevé. Je ne peux pas vous donner les données, mais c'était plus élevé, puisque le taux moyen en fin de traitement était de 1,20 gramme par litre sur l'ensemble de la population des 157 patients.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- OK, merci.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Etienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Oui, cela rejoint un peu la remarque de François. Actuellement, y a-t-il des recommandations sur les dosages de cholestérol chez l'enfant ? C'est vraiment en cas d'identification d'un cas index dans la famille, c'est cela ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- Oui, chez l'enfant, c'est essentiellement la démarche dite en cascade à partir d'un cas d'index.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Est-ce fait en pratique ? Le sait-on ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- Oui, cela se fait en pratique, mais dans un nombre de centres qui est très limité. Ce sont les centres de référence de lipidologie. Il doit y en avoir une vingtaine en France.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Non, mais je parle juste du dosage de la cholestérolémie chez l'enfant.

M. DAUBERT, membre de la CT.- A titre systématique, ce n'est pas fait. C'est uniquement fait en cas de cas index, soit d'hypercholestérolémie familiale détectée, soit d'accidents cardiovasculaires prématurés.

M. LENGLINE, Vice-Président.- En gros, c'est le cardiologue adulte qui prend en charge un accident cardiovasculaire chez un patient, à qui il va diagnostiquer une hypercholestérolémie familiale, qui va demander un dosage des lipides chez les enfants de ce patient.

M. DAUBERT, membre de la CT.- En gros, c'est cela. C'est la situation idéale. En gros, on a l'infarctus du myocarde chez un sujet de 40 ans. On lui fait son bilan habituel. On découvre un cholestérol LDL 2,50 grammes par litre. A ce moment-là, bien sûr, il y a une disproportion évidente entre l'âge et le niveau de LDL cholestérol, et on lance une enquête familiale. C'est comme cela que cela se passe le plus souvent.

M. LENGLINE, Vice-Président.- inaudible 2.31.50.

M. MERCIER, membre de la CT.- Une stratégie de dépistage a été menée en Angleterre, il faut *screener* 10 000 personnes pour identifier 4 enfants avec une hypercholestérolémie familiale et 4 probants, c'est-à-dire huit personnes. Le vrai sujet, c'est comment faire un dépistage systématique, par exemple au moment du Guthrie, ce qui pourrait être une bonne stratégie ? Évidemment, le rendement n'est pas considérable, mais l'investissement plus tard peut-être considérable, c'est ce qu'il faut évaluer.

M. Le P^r COCHAT, Président.- C'est en cours de discussion. Il y a des pays d'Europe, je ne sais plus lesquels, qui l'ont inclus dans leur dépistage. Il y a une grosse réflexion actuellement au niveau de la HAS sur l'élargissement du dépistage néonatal. Pour mémoire, on vient de l'élargir au déficit immunitaire combiné sévère. Je sais que l'hypercholestérolémie familiale homozygote est dans la liste.

M. MERCIER, membre de la CT.- C'est important à poursuivre et de le savoir.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Oui, la réflexion est clairement en cours, mais l'un des problèmes repose aussi sur ce que disait Jean-Claude tout à l'heure, c'est pour cela que je l'ai requestionné sur la fiabilité justement de ce test génétique. Parce que si on a un test génétique qui n'est pas fiable, il ne rentrera jamais dans le dépistage. On ne met dans le dépistage que ceux qui sont fiables.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je parle sous le contrôle de Jean-Claude. Il y a le LDL, mais il y a d'autres gènes.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Il y a quantité de gènes qui ont été identifiés, mais ils ne sont pas demandés systématiquement dans la pratique. Bien souvent, la demande se limite au gène dominant, c'est-à-dire le LDL-R.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Jean-Pierre.

M. THIERRY, membre de la CT.- J'ai bien compris les recommandations stratégiques dans la stratégie de Jean-Claude. Je rebondis sur le problème de l'adhésion ou de l'observance dont Jean-Christophe a parlé. Dans ce genre d'indications à prévention primaire, surtout chez les jeunes, le taux d'adhésion en général ne dépasse pas 50 % en vie réelle. Ma question, c'est même si on respecte la notion de dose tolérée, il y a aussi la notion d'observance. L'injection sous-cutanée n'est-elle pas une façon d'améliorer cette observance et donc de réduire le risque d'accident cardiovasculaire dans la population jeune notamment ? Chez les adolescents, cela doit être encore pire l'observance. Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Oui, on est d'accord.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Il y a un petit problème aussi concernant l'observance, c'est que l'étude a été faite avec la forme dosée à 420 milligrammes en une injection mensuelle. Malheureusement, on n'a toujours pas cette dose particulière en France. La seule forme qui soit remboursée en France est la forme à 140 milligrammes en injection tous les 15 jours et éventuellement en sites multiples. Je ne sais pas du tout où cela en est. C'était passé en commission de transparence, la forme de 420 milligrammes il y a déjà longtemps. La CT avait donné un avis favorable et apparemment, cela n'a toujours pas été pris en compte dans la liste des produits remboursables.

Un chef de projet pour la HAS.- Exactement, c'est cela.

M. DAUBERT, membre de la CT.- C'est un problème, bien sûr, parce qu'une injection à 420 milligrammes une fois par mois, c'est bien sûr tout à fait tolérable. Deux injections par mois, cela l'est déjà moins. Si on doit faire deux injections par mois avec deux seringues dans des sites différents, cela devient compliqué. C'est aussi un problème pratico-pratique sur lequel il faudrait se pencher.

Un chef de projet pour la HAS.- Après, si je peux me permettre, pour l'observance, l'AMM est tout de même après les statines, obligatoirement à dose maximale tolérée. L'indication, c'est forcément après les statines à dose maximale tolérée.

M. THIERRY, membre de la CT.- L'observance, c'est que dans ce genre de prévention primaire, il n'y a que 50 % des patients qui suivent le protocole.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Et encore.

M. THIERRY, membre de la CT.- Oui, il y a la théorie et la pratique. C'est sûr que les prescripteurs vont peut-être privilégier une injection sous-cutanée, dans l'idéal, comme le dit Jean-Claude, tous les mois.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, mais ils vont avoir du mal, parce que ce médicament est un médicament d'exception. Il fait l'objet d'une demande d'accord préalable par la CNAM, il est tout de même un peu compliqué à prescrire. Il y a des obligations pour être prescrit, et notamment passer par des statines à dose maximale tolérée, et pour l'instant, l'ézétimibe chez les adultes, aussi.

M. THIERRY, membre de la CT.- Si on identifie que c'est un problème de santé publique, comme l'a dit Jean-Christophe, on ne doit pas non plus se contenter d'une observance très mauvaise du standard de soins en première ligne.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on passe au vote. J'ai envie de vous proposer de suivre la proposition de Jean-Claude qui était un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP, mais je ne me rappelle pas si le laboratoire demandait un ISP ou pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Le laboratoire ne demandait pas d'ISP. Pour le coup, il y avait deux indications différentes. Monsieur Daubert et Monsieur Mercier proposaient de s'aligner sur les adultes, à savoir pour les homozygotes, c'était une ASMR IV et pas V.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Et pour les hétérozygotes ?

Un chef de projet pour la HAS.- Et pour les hétérozygotes, c'était V.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Alignement sur les adultes pour les homozygotes, ASMR IV, et ASMR V pour les hétérozygotes. Peut-être qu'on peut voter, si vous êtes d'accord sur ces propositions. On peut peut-être voter le SMR ? Non, on va faire un hétérozygote et homozygote, je pense. Ou alignement pour les homozygotes. On va dire homozygote en premier, et vous dites alignement ou pas ; et hétérozygote, la proposition de Jean-Claude, c'est-à-dire important, V.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour le vote, souhaitez-vous restreindre l'indication ?

M. Le P^r COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce serait quoi exactement de libellé ?

M. MERCIER, membre de la CT.- On l'avait dit.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Ce sont ceux qui sont allés jusqu'au bout des autres possibilités thérapeutiques.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Traitement hypolipémiant oral maximal toléré.

M. MERCIER, membre de la CT.- Absolument, et insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations, hypercholestérolémie primaire, dyslipémie mixte et maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie.

M. CLANET, Vice-Président.- La preuve génétique est recommandée ?

M. Le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais on va voir avec Cédric Carbonel, mais je pense qu'il faut qu'on le mette d'une façon ou d'une autre.

M. LENGLINE, Vice-Président.- On garde un SMR important, même compte tenu du fait que cela semble moins efficace, en tout cas la quantité d'effets moindres chez l'enfant que chez l'adulte et des incertitudes sur le bénéfice clinique ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- REPATHA avait déjà l'indication chez les homozygotes à partir de 12 ans. C'est l'extension à 10 - 12 ans. A partir du moment où la tolérance est correcte...

M. MERCIER, membre de la CT.- Ceci dit, c'est dommage qu'on n'ait pas quelque chose pour moins que cela, parce que chez l'homozygote, l'acte de processus athéromateux est mis en place très tôt. Le 10-12 ans vient du fait qu'il n'y a pas eu d'enfant inclus de moins de 10 ans.

M. Le P^r COCHAT, Président.- C'est cela. Je suis désolé, Madame Chekroun, je n'avais pas vu votre main.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Mon interrogation rejoignait celle de Monsieur Lengline sur l'alignement pour les adultes au regard du niveau de preuves qui n'est pas du même niveau. Ce qui est intéressant, c'est sur le SMR, mais sur l'alignement aussi sur l'ASMR, vu qu'on a un niveau de preuve qui est tout de même beaucoup moins élevé, et qui montre aussi une efficacité moindre par rapport à chez l'adulte.

Par contre, pour l'âge, il me semble que la limite à 10 ans venait du RCP.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Je ne sais pas par rapport au RCP, par rapport à l'alignement...

M. CLANET, Vice-Président.- On ne va pas faire une différence entre 10 et 12 ans, et au-delà de 12 ans. C'est ridicule.

M. Le P^r COCHAT, Président.- J'ai du mal pour un groupe différent. En réalité, cela va être difficile.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Parce qu'on n'arrive pas à comparer ce traitement par rapport aux statines, vu qu'il n'y a pas d'étude comparative. En gros, ce sera une extrapolation de l'adulte.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est cela.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- C'est sans preuve, et que l'on n'aura pas non plus dans le futur.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Les preuves sont très ténues, et il n'y en aura pas d'autres.

M. LENGLINE, Vice-Président.- On ne peut pas faire à moins d'une ASMR V. Après, c'est vrai qu'il y a une question sur le niveau d'ASMR.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Non, là, on parle de l'ASMR IV, de l'alignement des homozygotes. C'est ce que vous voulez dire ?

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Oui.

M. CLANET, Vice-Président.- Je ne crois pas comment on va donner une ASMR V entre 10 et 12 et qu'au-delà de 12 ans, on va donner une ASMR IV. Cela n'a pas de sens.

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK. Je propose qu'on vote homozygote, alignement ou pas ; hétérozygotes, on vous propose important, V, dans l'indication que l'on a précisée.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour les hétérozygotes, on fait SMR, ASMR dans la population restreinte et un vote miroir dans les autres situations, c'est cela ?

M. Le P^r COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- OK. On va commencer par celui-là, comme cela, je suis mon tableau, si cela ne vous ennuie pas. On fera les homozygotes, ensuite, avec l'alignement.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Tu ne veux pas tout faire en même temps que tout le monde dit tout ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Comme vous voulez, je peux modifier mon tableau.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Juste peut-être préciser le SMR et l'ASMR pour chaque, parce qu'au final, on aligne aussi sur les hétérozygotes. Cela ne me semble plus correct de préciser SMR et ASMR pour chaque

M. Le P^r COCHAT, Président.- Pour l'alignement on dit SMR, ASMR pour les homozygotes, et hétérozygotes en second avec le miroir.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu de son statut, Madame Barka ne prend pas part à ce vote.

Chez les hétérozygotes, dans le périmètre restreint, nous avons 20 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR modéré. Nous avons 21 voix pour une ASMR V et un SMR insuffisant dans les autres situations.

Concernant les homozygotes, nous avons 21 voix pour un SMR important et 21 voix pour une ASMR IV.

Chez les hétérozygotes, c'est donc un SMR important et une ASMR V et insuffisant en miroir.

Chez les homozygotes, c'est donc un SMR important et une ASMR IV.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Très bien.

Un chef de projet pour la HAS.- J'ai juste une précision, s'il vous plaît. Dans les avis précédents, la commission avait émis une recommandation dans le sens où elle alertait sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge. Nous voulions vous proposer de maintenir cette recommandation dans cet avis.

M. MERCIER, membre de la CT.- Cela paraît raisonnable.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Quelqu'un s'y oppose-t-il ? OK.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Merci à toi.

Index

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

CAF Kyow14 *Deutsch lipid clinic*5, 8, 11