



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 mai 2024

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

## 1. PRALUENT - Examen — Extension d'indication

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Nous allons passer à PRALUENT. Nous faisons entrer Madame Lemale.

(*Mme le Dr Julie Lemale rejoint la séance.*)

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Nous sommes désolés pour ce petit retard. Nous allons voir le dossier de PRALUENT sur l'extension d'indication pédiatrique. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons la présentation de l'association de patients ANETH.F, puis nous vous laisserons la parole. Nous aurons aussi l'intervention du Professeur Jean-Claude Daubert comme expert interne.

**Mme MASIA, pour la HAS.**- Je précise que sur ce dossier, il n'y a pas de rapport et qu'il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Lemale en situation de conflit d'intérêts.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Bonjour à tous, vous allez examiner la demande d'extension d'indication pédiatrique pour la spécialité PRALUENT, alirocumab, au dosage de 75 milligrammes, 150 milligrammes et 300 milligrammes en solution injectable.

Il s'agit donc de l'alirocumab, qui est un anti PCSK9 qui se prend par voie intraveineuse. L'inscription porte sur les deux listes, ville et hôpital, dans l'indication de l'AMM suivante. PRALUENT est indiqué chez les enfants à partir de 8 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote en complément d'un régime alimentaire et :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée, ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Il est à noter que le laboratoire demande un remboursement dans un périmètre restreint, c'est-à-dire chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans qui présentent une HFHe insuffisamment contrôlée (c'est-à-dire avec un taux de LDL circulant supérieur à 130 milligrammes par décilitre) par un traitement hypolipémiant oral à dose maximale tolérée en complément d'un régime alimentaire et soit en association à un traitement hypolipémiant optimisé soit en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézetimibe.

PRALUENT est une spécialité qui a obtenu une AMM par procédure centralisée tout d'abord chez l'adulte en septembre 2015, qui a ensuite obtenu une extension d'indication pédiatrique dans l'HFHe à partir de 8 ans le 15 novembre dernier. Il est à noter qu'il n'y a pas eu d'accès compassionnel préalable. Les revendications du laboratoire sont les suivantes. Il revendique un service médical rendu important dans le périmètre qu'ils sollicitent, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les enfants âgés de 8 et 9 ans et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique chez les enfants âgés de 10 ans et plus. Il ne revendique pas d'ISP.

Je fais un rappel sur les précédentes évaluations d'intérêt. Chez l'adulte, PRALUENT a été une première fois examiné en avril 2016 par la commission qui avait octroyé un SMR insuffisant compte tenu de la démonstration d'efficacité uniquement sur la réduction du taux de LDL et des incertitudes en matière de tolérance et d'observance. Les données cliniques reposaient sur trois études de phase 3 qui démontraient une réduction du taux de LDL de quasiment 50 % pour les deux premières et 40 % pour la troisième.

Ensuite, ils ont soumis une deuxième demande à la suite de ce SMR insuffisant. Cette fois, la CT, en mars 2017, a octroyé un SMR important, mais uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une HFHe insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse, puisque ce dossier reposait sur l'étude ESCAPE, qui montrait une réduction significative de la médiane du nombre de séances de LDL-aphérèse versus placebo. Là, une ASMR IV avait été attribuée dans cette population.

Ensuite, l'autre évaluation d'intérêt est REPATHA, puisqu'il s'agit d'un comparateur cliniquement pertinent, l'évolocumab, qui est actuellement disponible en France, mais uniquement à partir de l'âge de 10 ans. Lors de cette demande d'extension d'indication pédiatrique en avril 2022, il avait obtenu de votre part un SMR important dans le même périmètre que celui sollicité par PRALUENT, avec une ASMR V. Les données reposaient sur une étude de phase 3, l'étude HAUSER-RCT qui montrait une réduction du taux de LDL circulant versus placebo de -42,1 %.

Ici, les données disponibles pour cette extension d'indication de PRALUENT reposent sur les données de l'étude EFC14643 qui est une étude de phase 3 randomisée en double aveugle menée chez 153 enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans, avec une HFHe non contrôlée sous traitement hypolipémiant optimisé et dont 79 enfants recevaient la posologie de l'AMM et représentaient la cohorte d'intérêt sur laquelle nous allons parler des résultats, à savoir la cohorte avec une prise toutes les 4 semaines.

Chez ces 79 enfants, la supériorité de l'alirocumab a été démontrée versus placebo avec une réduction de la concentration de LDL circulant de -33,8 % (c'était le critère de jugement principal), ainsi qu'une supériorité démontrée sur d'autres paramètres lipidiques, certains des autres critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Les limites de ces données sont :

- la quantité d'effet qui est quand même modeste au regard des données obtenues chez l'adulte ;
- l'absence à ce jour de données justifiant l'efficacité de l'alirocumab en termes de morbidité et mortalité ;
- des données d'efficacité à 104 semaines sur la période en ouvert qui suggèrent une réduction un peu moins importante du taux de LDL circulant, d'environ -25 % ;
- un profil de tolérance jugé acceptable et cohérent avec celui observé chez l'adulte, mais avec des incertitudes — c'est le cas un peu pour toute cette classe — concernant

l'impact de la réduction importante des taux de LDL-c sur les fonctions neurocognitives et le développement staturopondéral des enfants.

Je vais maintenant laisser la parole à nos experts, le Professeur Julie Lemale, experte externe qui est praticien hospitalier au service de nutrition et gastroentérologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau, le Professeur Jean-Claude Daubert qui est notre expert interne, et également un représentant des associations de patients. En l'occurrence, il s'agit ici de l'association ANHET.F.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Nous allons commencer par l'association ANHET.F Je ne sais pas qui la présente.

**M. le Dr THIERRY, membre de la CT.-** C'est moi. C'est l'association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale lipoprotéine. Elle est non agréée, mais elle participe au réseau européen FH et elle est membre de l'Alliance maladies rares en France qui, elle, est agréée. Elle commence par rappeler la prévalence importante de cette maladie génétique héréditaire, avec 1 personne sur 250 à 1 personne sur 311 dans la forme hétérozygote.

Ils parlent ensuite des taux de cholestérol LDL dans les formes non traitées, entre 1,9 et 4 grammes pour l'hétérozygote et au-delà, évidemment, à 12, pour l'homозygotе. Ils rappellent le surrisque en cas de non-traitement en citant la cohorte de Broome, puisque 50 % des hommes non traités font un infarctus avant 50 ans et 30 % des femmes avant 60 ans. Ils citent le seuil de 1,6 gramme par litre pour commencer à traiter les patients âgés de 8 à 10 ans.

Ils citent deux études apparemment néerlandaises qui montrent que chez des parents, 28 % d'entre eux avaient fait une crise cardiaque à l'âge de 40 ans, et chez leurs enfants traités précocement, seulement 0,5 % des enfants avaient besoin d'un stent au même âge, c'est-à-dire avant l'âge de 40 ans. 7 % des parents étaient décédés avant l'âge de 40 ans et aucun des enfants traités précocement par statine n'était décédé.

Je passe assez vite sur les traitements, on les a vus. Ils citent l'importance de se rapprocher du régime méditerranéen même s'il n'intervient pas trop dans la baisse du LDL. C'est ce qui est marqué.

Sur les traitements, sont cités les statines, l'ézetimibe, et un autre PCSK9 qui peut être prescrit à partir de 10 ans, le REPATHA, qui est disponible. Chez les parents hétérozygotes sévères réfractaires, ils citent l'aphérèse au-dessus de 3 grammes par litre.

Ce sont des médicaments efficaces, bien tolérés d'après eux. Ils citent quand même les problèmes de contre-indication quand il y a des effets secondaires gravissimes des traitements précédents et chez les réfractaires. Sur l'aphérèse, ils indiquent que c'est évidemment très contraignant, avec notamment des déplacements importants.

Sur ce médicament à partir de 8 ans, ils montrent que c'est intéressant aussi parce que cela permet de moins maintenir une hygiène alimentaire qui est très sélective et impossible à suivre dans le temps. Il y a une appréhension des enfants sur le mode d'administration en sous-cutané, mais la crainte pourrait s'estomper. C'est un médicament attendu pour favoriser une prise en charge la plus précoce possible.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Madame Lemale, c'est à vous.

**Mme le Dr LEMALE.**- Je vais faire un bref rappel de la pathologie. Je vais revenir brièvement sur l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. C'est une pathologie héréditaire du métabolisme des lipoprotéines avec une transmission génétique qui est autosomique dominante. C'est-à-dire qu'un enfant sur deux de parents va être atteint de cette maladie, et cela va toucher des gènes qui sont impliqués dans la production, la structure et la reconnaissance du récepteur du LDL-cholestérol et qui va entraîner un taux permanent élevé de ce LDL-cholestérol avec un risque à long terme de maladie cardiovasculaire par formation de plaques athéromateuses.

On sait qu'en l'absence de traitement, il y a un risque très prononcé de maladie cardiovasculaire avant 55 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme, avec une mortalité qui est jusqu'à près de trois fois plus élevée par rapport à un individu qui n'est pas atteint par une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. C'est une pathologie qui est relativement fréquente, qui est dite la maladie génétique la plus fréquente puisqu'elle touche une personne sur 250 et qu'elle débute dès l'enfance. On sait maintenant avec de beaux papiers dans la littérature qu'un traitement précoce va améliorer le pronostic ultérieur.

La stratégie thérapeutique actuelle selon les recommandations européennes, c'est de mettre en place dans un premier temps pendant 3 à 6 mois des mesures hygiénodiététiques, avec un régime hypolipémiant, et puis de débuter assez précoce-ment des statines dont certaines sont disponibles dès l'âge de 6 ans et d'autres à partir de 8 ans ou 10 ans, à la dose minimale efficace, avec des doses progressivement croissantes jusqu'à l'atteinte d'un objectif thérapeutique qui est d'avoir au moins un taux de LDL inférieur à 1,35 gramme par litre, soit, entre 8 et 10 ans, avoir une réduction du LDL de 50 %.

En deuxième ligne de traitement, on va ajouter un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, qui est l'ézétimibe, et en troisième ligne, chez l'enfant de plus de 10 ans, la possibilité d'ajouter un anti-PCSK9 de type REPATHA. Les LDL-aphérèses restent relativement rares et sont réservées aux patients qui gardent des taux de LDL-cholestérol relativement élevés, mais assez rares dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Concernant la place du PRALUENT dans cette stratégie thérapeutique, à partir de l'étude qui a été présentée, cette étude versus placebo, on n'a pas pu comparer le PRALUENT au REPATHA en raison d'un développement concomitant des deux molécules. La seule différence entre les deux molécules est que la tranche d'âge 8-10 ans n'est pas couverte par le REPATHA et l'est par le PRALUENT.

En ce qui concerne l'étude elle-même, la population était relativement représentative de ce qu'on voit en consultation et touchait des enfants à partir de l'âge de 8 ans jusqu'à des adolescents de 17 ans, donc c'est tout à fait représentatif de nos consultations. On note quand même des patients assez peu traités par ézétimibe dans cette étude en seconde ligne de traitement, ce qui est assez regrettable puisqu'on sait que la combinaison statine-ézétimibe va quand même clairement permettre, dans l'extrême majorité des cas, d'avoir des taux de LDL inférieurs à 1,35, comme souhaité.

Concernant le choix du comparateur, il y avait une comparaison qui n'était pas possible au REPATHA, donc c'est une comparaison au placebo, avec un critère de jugement principal qui était très classique et, comme dans toutes les études sur les dyslipidémies, basé sur la baisse en pourcentage du taux de LDL-cholestérol après 24 semaines de traitement. On voyait que 76 % des patients atteignaient ce critère de jugement principal avec un taux de LDL inférieur à 1,30 gramme par litre.

Les critères de jugement secondaires étaient relativement adaptés également et tous atteints sauf celui concernant la lipoprotéine a.

Quant à la quantité d'effet observée, on voyait qu'on avait une différence d'effet de 33-80 % entre le traitement et le placebo, avec une tolérance de la molécule relativement bonne. Il n'y a aucun arrêt de traitement. Il y a quelques lésions au plan d'injection qui étaient plus fréquentes avec le traitement par rapport au placebo et un peu plus de céphalées. Pour moi, la durée de l'étude de 24 semaines était tout à fait acceptable pour juger de l'efficacité et de la tolérance du traitement, puisque dans la pratique clinique on va faire un bilan biologique de contrôle après l'initiation d'un traitement entre 3 et 6 mois pour déjà valider cette efficacité et cette tolérance.

En conclusion, concernant les apports thérapeutiques du médicament, il est difficile de répondre à la question de l'impact sur la morbidité et mortalité de l'âge pédiatrique, mais cet impact est très probable, compte tenu des données que l'on a chez l'adulte et des études antérieures sur la mise en place d'un traitement précoce dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Concernant l'impact sur l'organisation des soins, en termes de modification de la prise en charge, on ne peut pas vraiment parler de simplification du traitement puisque c'est un ajout de traitement avec un traitement sous-cutané supplémentaire. On n'a donc pas de réel bénéfice à l'âge pédiatrique. C'est tout le problème de ces maladies que l'on traite dès l'âge pédiatrique pour prévenir la maladie ultérieure à l'âge adulte, donc en fait, pour avoir un bénéfice probable en termes d'organisation de soins à l'âge adulte.

C'est pareil pour l'impact sur la qualité de vie. Il n'est pas réel à l'âge pédiatrique, mais très probable à l'âge adulte.

Concernant la place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique, c'est en troisième ligne dès l'âge de 8 ans, en alternative au REPATHA après l'âge de 10 ans, avec cette population cible spécifique pour le PRALUENT entre 8 et 10 ans, car il n'y a pas de couverture du besoin médical actuel, en sachant que cela représente une très petite population de patients puisqu'en général, dès 8 ans on va commencer à les traiter par statine, puis par ézetimibe, et le temps qu'on fasse l'escalade thérapeutique, on arrive souvent à l'âge de 10 ans donc finalement, je ne suis pas sûre que cela touche beaucoup de patients entre 8 et 10 ans, mais cela fait une couverture médicale supplémentaire et une alternative thérapeutique au REPATHA.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci beaucoup. Jean-Claude ?

**M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.-** Je n'ai pas grand-chose à ajouter à ce qu'a dit Madame Lemale. Je veux juste rappeler que nous parlons aujourd'hui de PRALUENT, l'alirocumab, dans

l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote qui se différencie bien sûr d'une maladie que nous avons beaucoup étudiée ces derniers mois, à savoir les formes homozygotes :

- par le fait qu'elle est due à des mutations monoalléliques sur le gène qui contrôle le métabolisme de LDL-c ;
- par une prévalence qui est élevée dans la population générale (selon les séries, entre 1 sur 250 et 1 sur 500, donc cela reste une maladie largement prévalente) ;
- par des taux circulants de LDL-c qui sont moins élevés, encore que dans certaines mutations doubles hétérozygotes composites, on peut se rapprocher des taux de l'hypercholestérolémie homozygote, aux alentours de 5 grammes par litre ;
- surtout par une survenue beaucoup plus tardive des événements cliniques, des MACE, avec des délais moyens qui atteignent aujourd'hui sous statines 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme.

Enfin, la dernière particularité par rapport à l'hypercholestérolémie homozygote, c'est que la quasi-totalité des événements cliniques sont des événements coronariens. En l'absence de dépistage systématique des hypercholestérolémies familiales, sujet que nous avons largement débattu aussi ces derniers mois, le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote n'est le plus souvent fait qu'à l'occasion du premier événement clinique, qui est le plus souvent un syndrome coronaire aigu.

Sinon, et ce sera le cas chez l'enfant et dans le cadre des enquêtes familiales, le diagnostic va reposer idéalement sur le génotypage, en sachant qu'une alternative est couramment utilisée en clinique avec la détermination d'un score de probabilité qui aboutit à classer les patients en trois groupes : un score bas qui exclut a priori le diagnostic, un score élevé qui a priori le confirme, et entre les deux, un score intermédiaire pour lequel le génotypage est recommandé.

En pratique, la très grande majorité des patients qui ont été inclus dans des essais cliniques d'HFHe, en particulier ceux que l'on voit aujourd'hui, avaient une confirmation génotypique.

En ce qui concerne la stratégie de traitement et le niveau de preuve clinique, je voudrais juste insister, comme l'a déjà fait Madame Lemale, sur la sous-utilisation chez l'enfant d'ézétimibe. Dans les essais de phase 3, on sait que l'ézétimibe a démontré une baisse moyenne de 27 % du LDL-c en monothérapie et de 56 % en association à une statine de haute intensité, et ce avec une bonne tolérance, similaire à celle connue chez l'adulte.

Dans les études sur REPATHA et PRALUENT, seuls 13 % et 15 % des patients recevaient de l'ézétimibe à l'inclusion en association avec la statine. On peut se dire qu'avant de passer à un médicament d'exception injectable, on pourrait s'interroger sur un usage plus large d'ézétimibe en association à une statine de haute intensité qui peut être prescrite à la dose maximale tolérée chez une majorité d'enfants.

J'ai rappelé aussi sur cette diapositive les niveaux de preuve dont nous disposons autant chez l'enfant que chez l'adulte dans cette maladie. Les essais de phase 3, ce qui est le cas aujourd'hui, sont des essais en add-on versus placebo avec pour critère principal de jugement

un critère de substitution biologique que l'on connaît bien, le delta de LDL-c. De rares essais avec statines-ézétimibe ont inclus en critère secondaire une évaluation d'athérome infraclinique basée le plus souvent sur l'EIM carotidienne. Les données de morbimortalité sont exclusivement observationnelles.

Cela peut s'expliquer dans les formes homozygotes par le caractère ultra rare de la maladie, nous en avons discuté précédemment. Cela se comprend plus difficilement dans les formes hétérozygotes. Les arguments invoqués sont le délai très long de survenue des premiers événements cliniques et le fait que le diagnostic est souvent très tardif, à l'occasion du premier accident cardiaque, mais on aimerait bien disposer de preuves d'efficacité clinique plus solides.

À titre de comparaison, j'ai rappelé les principales données de l'essai HAUSER avec l'évolocumab chez l'enfant sur la base desquelles nous avions accordé un SMR important et une ASMR V en 2022. Partant d'une valeur moyenne de LDL-c de 184 milligrammes par décilitre, l'évolocumab comparé au placebo avait réduit le LDL-c de 45 % en moyenne à la semaine 12 et de 44 % à la semaine 24, avec une différence interbras de 38,3 %.

La population de l'essai alirocumab est très voisine. La seule différence notable est que les enfants ont été inclus à partir de l'âge de 8 ans et non pas de 10 ans comme c'était le cas dans l'étude HAUSER. La particularité de l'étude est d'avoir constitué deux cohortes avec des schémas d'administration différents. En pratique, la cohorte Q4W, avec une administration mensuelle de 150 à 300 milligrammes d'alirocumab selon le poids corporel a été retenue pour l'AMM. Nous ne parlerons donc que de cette cohorte.

Partant d'une valeur moyenne de LDL-c de 174 milligrammes par décilitre, c'est-à-dire assez proche de la population HAUSER, alirocumab comparé au placebo a réduit le LDL-c de 68,6 milligrammes par décilitre en moyenne à la semaine 12 et 66,6 milligrammes à la semaine 24, ce qui correspond à une différence interbras de 33,8 %. Je vous rappelle qu'avec l'évolocumab, c'était 38,8 %, donc une efficacité très proche.

De façon intéressante, puisque c'était un critère secondaire hiérarchisé, le pourcentage de patients qui ont atteint l'objectif de LDL-c de 130 milligrammes par décilitre avec l'alirocumab est de 76,3 % à S24. La tolérance est conforme à celle qui était attendue chez l'adulte.

En conclusion, les résultats sont très proches de ceux qui sont observés avec évolocumab dans l'essai HAUSER. Je le répète, les seules différences concernent l'âge plancher de 8 ans versus 10 dans HAUSER et aussi un traitement hypocholestérolémiant de base qui était mieux optimisé dans l'étude alirocumab que dans l'étude évolocumab, mais en notant toujours dans les deux études un taux faible de prescription d'ézétimibe qui nécessiterait sans doute d'être revu.

Malgré cette limite, les données supportent l'intitulé d'AMM, et je propose donc un alignement sur REPATHA dans la même indication, bien que les âges de début soient un peu différents, à savoir un SMR important et une ASMR V, sans ISP.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci, Jean-Claude. Nous avons une première question de Hugues Blondon.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Je voulais savoir si dans l'étude pivotale que je n'ai pas regardée, il y avait effectivement des enfants inclus de moins de 10 ans ou si c'était juste un critère d'inclusion et qu'il n'avait pas de patients.

**Mme le Dr LEMALE.**- Je peux répondre.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Oui, c'est cela. L'âge moyen était de 13 ans avec une majorité de patients âgés de 12 ans et plus et il y avait 15 patients qui étaient âgés de moins de 10 ans dont 8 dans le groupe alirocumab dans la cohorte d'intérêt.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- J'ai une petite question de fond pour Madame Lemale. Vous avez bien dit que, dans la stratégie thérapeutique, vous commencez toujours, si j'ai bien compris, par une phase hygiénodiététique. À quoi sert cette phase ?

**Mme le Dr LEMALE.**- C'est une bonne question. Comme le disait le Professeur Daubert, le temps que l'on fasse le génotypage, on ne va en général pas dès la première consultation mettre en place un traitement par statine. On va déjà confirmer le diagnostic en faisant la génétique, en refaisant un bilan à au moins 1 mois d'intervalle et pendant cette phase, on va mettre en place un régime spécifique pauvre en acides gras saturés, et encadré par des diététiciens en pédiatrie pour avoir quand même des apports lipidiques adéquats notamment en acides gras essentiels. C'est surtout un régime limité en acides gras saturés, reprendre de bonnes mesures alimentaires.

On sait que l'efficacité est très modérée, voire quasiment nulle dans les hypercholestérolémies familiales. Cela permettrait de diminuer le taux de LDL-cholestérol d'environ 10 %. C'est mieux que rien, mais c'est la première phase du traitement.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- C'est-dessus que je me questionne.

**M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.**- Cela s'adresse principalement aux patients avec un LDL-c peu élevé. Il faut savoir que lorsqu'on fait un génotypage avec enquête familiale, on identifie des anomalies génétiques chez des patients jusqu'à des LDL-c de 140 milligrammes par décilitre. Faut-il, chez des patients qui ont un niveau à peine élevé, partir d'emblée sur un traitement médicamenteux à vie ? Ce n'est pas évident. Toutes les recommandations préchent d'abord dans ces formes peu sévères, les mesures hygiénodiététiques en priorité.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Quel est le pourcentage des patients qui se limitent à ce seul traitement ?

**Mme le Dr LEMALE.**- Dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en tout cas qu'on suit en consultation, il n'y en a aucun. C'est-à-dire qu'on arrive parfois pendant quelques années à débuter les statines vers 12-13 ans chez certains patients qui ont une expression assez modérée de la maladie, mais chez ceux que je suis en consultation, je débute toujours les statines.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Jean-Christophe Mercier ?

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.**- Je voulais faire deux remarques. La première, c'est qu'on voit qu'il y a une hétérogénéité considérable dans l'évaluation de ces médicaments en

termes d'âge plancher. Tantôt, c'est 8 ans, tantôt, c'est 6 ans, tantôt, c'est 10 ans, alors qu'on sait que c'est une maladie qui commence quasiment à la naissance voire même en anténatal. Il conviendrait donc probablement que l'on homogénéise cet âge plancher. Cela devient ridicule que ce soit tantôt 8 ans, tantôt 10 ans, etc.

Le deuxième point est une question à Julie et à Jean-Claude Daubert. C'est que le groupe de la Dutch Lipid Clinic qui est à Amsterdam avait publié dans le New England un papier dans lequel non seulement l'effet des statines avait été évalué sur le plan LDL-c sur un critère biologique, mais aussi sur l'épaisseur des carotides.

Quelque part, est-ce que ce corrélat clinicobiologique ne devrait pas être doublé par l'estimation de l'épaisseur des carotides voire par la vitesse de pouls qui serait, pour certains, un élément considérable sur l'évaluation de la rigidité des artères et donc un marqueur d'athérosclérose ? Est-ce qu'il ne faut pas aller un peu plus loin là-dedans ?

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Jean-Claude, tu veux répondre ?

**M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.**- Oui, c'est ce qui a été fait dans quelques études de phase 3 qui, comme je le disais tout à l'heure, comportaient comme critère secondaire une évaluation de l'athérome infraclinique et qui ont montré effectivement une régression ou une limitation de la progression avec les statines, et il y a une étude aussi qui le fait avec l'ézétimibe.

On peut regretter que cela n'ait pas été fait avec les autres classes thérapeutiques, en particulier celles dont on parle aujourd'hui, au moins chez l'enfant, donc on en reste toujours à l'évaluation sur un critère de substitution qui reste le delta de LDL-c, dont on sait qu'il est quand même corrélé globalement au risque de survenue d'événements cliniques graves plus ou moins précoce dans cette pathologie. Il est vrai que dans les études avec les inhibiteurs de PCSK9, on n'a pas ce type d'information.

**M. le Pr COCHAT, Président**- En pédiatrie, on n'a pas tellement le choix.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.**- Le laboratoire demande de séparer la valorisation entre de 8 à 10 ans et supérieur à 10. Aujourd'hui, les données concernant la population de 8 à 10 ans, on ne peut pas le savoir puisque dans la stratification c'était entre 8 et 12. En plus, ils étaient peu nombreux, on n'est pas sûr qu'il y ait eu d'analyse en sous-groupe correctement menée. Que pensez-vous, Madame Lemale, de cette différenciation ? Nous n'avons pas les données aujourd'hui pour pouvoir différencier les deux groupes.

**Mme le Dr LEMALE.**- Non, assez peu. Comme je le disais tout à l'heure, cette tranche de 8-10 ans concerne extrêmement peu de patients, parce que comme je le disais tout à l'heure, le temps que l'on mette en place l'escalade thérapeutique des statines, l'ajout de l'ézétimibe, le contrôle de l'efficacité du traitement, finalement l'enfant aura souvent plus de 10 ans, et puis ce qu'il faut dire quand même, c'est que dans l'extrême majorité des cas, le traitement combiné statines-ézétimibe permet d'obtenir des taux de LDL-cholestérol inférieurs à 1,30 gramme par litre. On est donc vraiment dans des situations extrêmement restreintes sur la couverture de cette population très spécifique des 8-10 ans.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.**- J'ai peut-être un petit complément pour Claude. Est-ce que de manière générale le PCSK9 a permis d'économiser des séances de LDL-aphérèse ? Combien y a-t-il de patients qui n'ont plus de LDL-aphérèse avec ce médicament-là en plus ?

**M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.**- Dans les formes hétérozygotes, le recours à la LDL-aphérèse est exceptionnel. Il est proposé parfois dans des formes doubles hétérozygotes composites avec des taux de LDL qui avoisinent ceux que l'on voit dans les formes homozygotes, mais c'est quelque chose d'exceptionnel. On est dans une situation tout à fait différente des formes homozygotes. Comme l'a dit Madame Lemale, dans l'immense majorité des cas, on obtient un contrôle satisfaisant par les statines de haute intensité de plus en plus souvent associées à l'ézétimibe.

Le recours aux anti-PCSK9 va se limiter à quelques patients qui conservent un taux de LDL-c excessivement élevé avec une association statines-ézétimibe ou qui sont intolérants aux statines, ce qui est rare chez les enfants, pour qui il est rare d'avoir une vraie intolérance aux statines. C'est donc une proportion de patients très limitée. De là à savoir combien pourront éviter le recours à la LDL-aphérèse, en sachant qu'au départ c'est tout à fait exceptionnel, cela va être l'exception de l'exception.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Sylvie Castaigne ?

**Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.**- J'avais retiré ma question parce que je pense qu'elle n'est pas logique. Je voulais savoir si les patients qui avaient de l'ézétimibe ou pas répondaient de la même façon au traitement. Est-ce que cela a été regardé dans l'étude ?

**M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.**- Dans l'étude alirocumab, il y avait 15 % de patients qui recevaient de l'ézétimibe au moment de l'inclusion, 5 % dans la cohorte QW2 et 20 % dans la cohorte QW4. Dans les limites de ces tout petits effectifs, il n'y a pas de différence dans l'efficacité observée de l'alirocumab, mais au départ, ce sont des patients qui restaient insuffisamment contrôlés par les statines ou l'association statines-ézétimibe.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Très bien, merci. Je pense qu'il n'y a plus de question. Merci, Madame Lemale, pour votre présentation et vos réponses à nos questions.

(Mme le Dr Julie Lemale quitte la séance.)

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Pour le vote, nous n'avons pas tout à fait le même périmètre dans l'indication sollicitée parce que c'est ceux qui sont insuffisamment contrôlés par le traitement hypolipémiant avec des LDL-c supérieurs à 130 alors que l'indication de l'AMM est plus large. Il va donc falloir que nous fassions un vote miroir pour ceux qui sont suffisamment contrôlés.

Nous étions assez de l'avis de Jean-Claude de proposer de ne pas faire deux catégories d'âge comme demandé par le laboratoire, parce que ce n'est pas justifié compte tenu des effectifs, et de proposer pour l'ensemble de la population un SMR important, une absence d'ISP, une ASMR V et un miroir pour le reste de l'AMM.

**Mme MASIA, pour la HAS.**- Nous passons au vote, Pierre ? C'est bon pour vous ?

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

**Mme MASIA, pour la HAS.**- Il n'y a pas d'ISP, c'est un SMR important, une ASMR V et un SMR insuffisant en miroir. Pouvons-nous l'adopter sur table ?

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui.