



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament en vue
du remboursement et/ou pour
une demande d'autorisation d'accès
précoce

Sommaire

3

4

5

9

1. Questionnaire – Partie A10

- 1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie10
 - 1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients10
 - 1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants11
- 1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)13
- 1.3. Le médicament évalué15
 - 1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire16
 - 1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)16
 - 1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :16
 - 1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement17
 - 1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?17
 - 1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation17
 - 1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation18

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)19

- 2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce19
- 2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé21
 - 2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir22
 - 2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données22

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition24

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse25

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques26

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes27

Introduction

a notamment pour mission de rendre des avis :

- en vue du remboursement sur demande des fabricants de médicaments. Ces avis « en vue du remboursement », favorables ou défavorables, sont transmis au Ministère de la Santé qui devra en décider.
- au sujet des demandes d'autorisation d'accès précoce, également à la demande des industriels, pour une prise en charge immédiate et intégrale d'un produit qui n'est pas encore remboursé. C'est sur la base de cet avis que le Collège de la HAS émet la décision finale.

La HAS dispose de toutes les données médico-scientifiques, mais ne peut pas par elle-même donner les arguments de réflexion du point de vue des patients ou usagers concernés.

C'est pourquoi vous êtes invité(e)s à contribuer aux évaluations.

rend un avis économique sur certains de ces médicaments. La présente contribution lui sera transmise systématiquement.

L'équipe du « service engagement des usagers » se tient toujours à votre disposition pour toute question ou échange. Contact : / 01 55 93 71 18.



Toutes les associations ou groupes représentant les usagers du système de santé peuvent utiliser ce questionnaire.

Vous pouvez consulter les informations publiées destinées aux associations et de patients et d'usagers sur la .

Lors des premières fois, il peut être utile de recevoir des explications : il y a toujours un interlocuteur dédié pour vous répondre, vous orienter ou échanger avec vous par mail (contact.contribution@has-sante.fr) ou par téléphone (01 55 93 71 18). C'est le service Engagement des usagers qui vous répondra : il s'agit d'une équipe qui est à votre écoute.

Pour des informations détaillées sur les principes d'évaluation des médicaments par la Commission de la transparence, vous pouvez consulter les doctrines d'évaluation et . Cette lecture spécialisée n'est pas nécessaire pour remplir ce questionnaire.

NB : pour simplifier la lecture, le masculin est utilisé dans les phrases de ce questionnaire – ceci est simplement une convention de rédaction dans le présent document. .

Note importante

Les questions de ce formulaire ne sont pas contraignantes. Elles ont pour but de vous orienter si vous les trouvez pertinentes.

Si vous le souhaitez, vous pouvez n'utiliser que les cadres « Autres » qui peuvent être agrandis autant que nécessaire.

Seules les questions de la partie administrative tout au début de ce questionnaire sont obligatoires

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

EVKEEZA, Evinacumab

Dénomination commune internationale (DCI) :

EVKEEZA, Evinacumab

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement ou d'autorisation d'accès précoce :

EVKEEZA (Evinacumab) / Accès précoce – Première demande post AMM / indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux LDL-C chez des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

Pour mémoire, cette information figure en regard du nom du médicament sur la page dédiée aux contributions sur le site de la HAS.

☐ En vue du remboursement de droit commun

☒ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des 'groupes', par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc. :

- Fatigue intellectuelle ou physique*
- Activités de la vie quotidienne*
- Mobilité/déplacement*
- Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur – Scolarité, activités sportives et ludiques, etc.*
- Vie professionnelle – Capacité de travail*
- Vie affective*
- Vie sexuelle*
- Vie sociale*
- Impacts psychologiques*
- Douleur*
- Aspects financiers*
- Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

L'Hypercholestérolémie Familiale Homozygote (FHHo) est une forme génétique rare et très sévère de la pathologie. Elle est encore méconnue de la population générale et des médecins.¹

ANHET est adhérent à l'Alliance Maladies Rares pour cette forme de l'hypercholestérolémie familiale puisqu'elle touche 1 patient sur 300 000.

« Les patients ont un taux de LDL-cholestérol cinq fois supérieur à la normale, et ce dès la naissance.

La forme homozygote correspond à un manque de récepteurs (ou à des récepteurs inactifs) pour retraiter le cholestérol apporté par l'alimentation et fabriqué par le foie. En résulte une accumulation de mauvais cholestérol dans l'organisme.

L'atteinte vasculaire concerne en majorité les artères du cœur et la racine de l'aorte. On peut observer des accidents cardiaques chez des enfants dès l'âge de 2 ans »²

Le risque majeur est donc le développement de plaques d'athérosclérose précocement dans l'enfance ainsi que l'adolescence amenant le jeune patient vers des complications cardiovasculaires graves et majeures.

Selon une méta-analyse récente³, la forme homozygote est associée aux prévalences suivantes,

- infarctus du myocarde à un âge moyen de 24,5 ans
- accident vasculaire cérébral à un âge moyen de 43,5 ans
- décès d'origine cardiovasculaire à un âge moyen de 22 ans.

Bien souvent non dépistés, les patients jeunes sont dans l'obligation de subir de multiples interventions chirurgicales artérielles en raison des plaques d'athéromes (angioplasties, désobstructions, ablations, ...).

L'impact social est important : rupture de scolarité, difficulté pour trouver un emploi, arrêt longue maladie, cessation d'activité, mise en invalidité d'où un impact financier important tant personnel que sociétal.⁴ Les répercussions sur les autres membres de la famille sont également considérables. Une désocialisation progressive forte se met à l'œuvre avec toutes les répercussions que cela peut avoir sur une famille et ses enfants tant sur le plan financier, matériel et psychologique.

² Article dans Le Monde « Grand Angle – Spécial Maladies Rares du 1^{er} mars 2023 »

³ Kramer AI, Akioyamen LE, Lee S, Bélanger A, Ruel I, Hales L, et al. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology* 2022;29(5):817-28

⁴ Alotman L, Bélanger AM, Ruel I, Brunham LR, Hales L, Genest J, et al. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical lipidology* 2022;16(1):52-65.

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportés par les patients¹ qui vous semblent adaptés pour cette maladie ?

☐ Non

☒ Oui, lesquels ?

Pour la population pédiatrique, il existe un outil d'évaluation qui est le PedsQL 4.0 – Pediatric Quality of Life Inventory.

1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants

¹ Parfois appelés PROMs. Les '*Patient reported outcomes measures*' sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des « groupes », par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc.

- Fatigue intellectuelle ou physique*
- Activités de la vie quotidienne*
- Mobilité/déplacement*
- Problématique spécifique aux maladies génétiques impactant d'autres membres de la famille*
- Vie professionnelle – Capacité de travail*
- Vie affective*
- Vie sexuelle*
- Vie sociale*
- Impacts psychologiques*
- Aspects financiers*
- Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les proches ou les aidants ?

Il est important de prendre en compte l'aspect héréditaire de cette pathologie qui se répercute sur plusieurs membres d'un même foyer.

Ainsi, sans traitement et prise en charge, la pathologie se développe inmanquablement, et amène les patients vers des situations anxiogènes à répétitions, du stress, une fatigue importante qu'il communique à son entourage avec la peur de faire un accident cardiaque, encore plus quand un décès précoce a eu lieu au sein de la famille.

Les récurrences d'événements cardiovasculaires sont fréquentes pour cette pathologie.

La maladie nécessite des mesures d'hygiène alimentaire, en essayant de se rapprocher du régime méditerranéen (pauvre en graisses animales). Cette hygiène alimentaire doit être adoptée par toute la famille pour qu'elle soit acceptée par le patient. Cependant, la nutrition n'intervient que peu sur la baisse du LDL-c, surtout pour la forme homozygote.

Pour cette forme, les soins sont contraignants et les parents sont dans l'obligation d'accompagner leurs enfants et adolescents durant les différents soins et interventions chirurgicales. Ainsi, cet accompagnement nécessite une disponibilité souvent incompatible avec un emploi professionnel.

1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)



Les informations demandées ici sont importantes pour la Commission de la transparence car elle évalue les nouveaux produits comparativement aux options thérapeutiques déjà disponibles. Les avis en vue du remboursement comportent notamment une gradation du progrès thérapeutique apporté par un nouveau médicament au regard des traitements actuellement disponibles ou de la prise en charge habituelle. C'est ce que l'on appelle « l'Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR). L'ASMR comporte cinq niveaux allant de « absente » (ASMR V) à « majeure » (ASMR I).



Merci de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le produit évalué (même maladie, même âge, même objectif, traitement donné au même stade d'évolution, par exemple en première intention ou après échec d'un autre traitement, etc.).

Donner une brève description de ces traitements, de leurs avantages et inconvénients, et de leur impact sur la qualité de vie (effets bénéfiques ou indésirables, facilité ou difficulté d'usage) et sur le parcours de soins du patient (hospitalisation, déplacements hors du domicile, fréquence des bilans liés au suivi du traitement, etc.).

Quels sont les traitements actuels utilisés dans l'indication mentionnée pour ce dossier ? Par exemple, médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.

- Les thérapies les plus courantes sont les statines en association avec l'ézétimibe. Pour les patients HFHo, ces traitements sont largement insuffisants du fait du mécanisme d'action de ces traitements et surtout du taux extrêmement élevé de Ldl-c.
- La prise en charge médicale d'un patient HFHo nécessite une indication d'aphérèse (épuration du sang par une machine comme pour une dialyse) et ce à partir de 5 ans. Les séances de LDL-aphérèses sont indiquées de façon hebdomadaire pour les HFHo. Les séances, si elles sont salvatrices, sont extrêmement lourdes et participent également au fardeau de la pathologie. Le patient doit se déplacer sur une unité spécialisée au sein des centres hospitaliers. Il y a peu de centres en France et le jeune patient est souvent obligé de se déplacer sur plusieurs dizaines, voire centaines de kilomètres (prise en charge taxi). La séance dure plusieurs heures. Cette thérapeutique est très contraignante pour le patient et également coûteuse pour l'assurance maladie. Du fait des contraintes liées à l'aphérèse beaucoup de patients renoncent à ce traitement, ce qui met en péril leur vie.

- Des thérapies innovantes (Anti-PCSK9) sont remboursées pour les patients HFHo. Toutefois du fait d'absence de récepteurs LDL-c ou de récepteurs inactifs, les patients homozygotes paraissent échapper en grande partie à l'efficacité de ces traitements. Ils sont donc « peu utilisées pour la forme HFHo »₂
- Enfin, les patients HFHo peuvent également bénéficier des inhibiteurs de la MTP. Ce traitement permet « une réduction 50 % le taux de LDL-c, mais induit des effets secondaires hépatiques importants »₂.

Un régime alimentaire extrêmement pauvre en graisse est recommandé afin d'éviter des effets secondaires sur le plan gastrique. Cet impératif limite donc sa prescription et une posologie trop importante. De ce fait, peu de patients HFHo en bénéficient, laissant un besoin important non couvert.

De plus, quelques patients témoignent des effets secondaires gastriques gênant au quotidien (diarrhées graisseuses, ballonnement, maux de ventre, etc).

- Du fait des traumatismes provoqués par les différents événements cardiovasculaires, le patient peut connaître des séjours de prise en charge en soins intensifs, être amené à consulter un(e) psychologue, à bénéficier de rééducation cardiovasculaire, etc...

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

- Statine et Ezitimibe, permettent une légère réduction de Ldl-c chez les patients HFHo et peu coûteux.
- Les séances de LDL-aphérèse sont salvatrices car efficaces pour les patients.
- Les inhibiteurs de la MTP permettent « une réduction 50 % le taux de LDL-c et sont efficaces sur les patients homozygotes.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

- Statines et Ezitimibe ne sont pas suffisamment efficaces pour les patients homozygotes.
- Les séances de LDL-aphérèse sont extrêmement contraignantes et participent également au fardeau de la pathologie. Le patient doit se déplacer sur une unité spécialisée au sein des centres hospitaliers à la fréquence d'une fois par semaine. Il y a peu de centres en France et le jeune et moins jeune patient est souvent obligé de se déplacer sur plusieurs dizaines, voire centaines de kilomètres (prise en charge taxi). La séance dure plusieurs heures. Cette thérapie est très contraignante et également coûteuse pour l'assurance maladie. Du fait des contraintes liées à l'aphérèse beaucoup de patients renoncent à ce traitement, ce qui met en péril leur vie.
- Les thérapies innovantes (Anti-PCSK9) sont peu efficaces sur les patients homozygotes. Ils paraissent échapper en grande partie à ces traitements

- Les inhibiteurs de la MTP (Lomitapide) peuvent induire des effets secondaires hépatiques importants. Un régime alimentaire extrêmement pauvre en graisse est recommandé pour ces effets secondaires. Cet impératif limite donc sa prescription et une posologie trop élevée (adaptée). De ce fait, peu de patients HFHo en bénéficient, laissant un besoin important non couvert chez ces patients.

Quelques patients témoignent des effets secondaires gastriques gênant au quotidien (diarrhées graisseuses, ballonnement, maux de ventre, etc).

De plus, Les inhibiteurs de la MTP sont extrêmement coûteux du fait qu'ils s'adressent seulement aux patients HFHo (forme rare de la pathologie HF).

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ?

A ce jour, les traitements qui permettent aux patients HFHo de baisser suffisamment le taux de Ldl-c pour stopper ou ralentir considérablement une athérosclérose évolutive et ainsi éviter les événements cardiovasculaires sont peu efficaces ou contraignants pour une vie professionnelle et sociale ou encore provoquent des effets secondaires gênant au quotidien. Ainsi, les besoins des patients restent encore importants. Aucun patient HFHo n'atteint l'objectif de LDL-cholestérol < 0.55 g/L car les traitements actuels sont insuffisants. Les maladies cardiovasculaires continuent de progresser.

1.3. Le médicament évalué



Les catégories ci-dessous sont proposées à titre indicatif, elles peuvent être utilisées dans certaines questions. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients principaux qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :

- *l'état de santé de la personne concernée, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave ;*
- *la qualité de vie (notamment impact sur la fatigue intellectuelle ou physique, les activités de la vie quotidienne, la mobilité et les déplacements, la vie professionnelle ou les capacités de travail, la vie affective, la vie sexuelle, la vie sociale ou d'autres aspects à préciser. Dans le cadre de la pédiatrie, il pourrait s'agir notamment de la croissance, la scolarité, des activités ludiques et sportives ;*
- *la qualité de vie de ses proches ;*
- *l'usage de ce traitement ;*
- *le parcours de santé et de vie du patient ;*
- *autres : n'hésitez pas à ajouter tout autre élément que vous souhaitez.*

1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Le libellé de l'indication demandée (ce qui désigne les patients concernés) par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ? D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ? Merci de justifier votre réponse.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).



Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement remplir la rubrique « Si vous avez une expérience... » ci-dessous (§ 1.3.2).

Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, ne remplir que la rubrique « Si vous n'avez pas d'expérience... » (§ 1.3.3).

Vous pouvez laisser vide l'une ou l'autre de ces rubriques.

1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)

1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport aux traitements actuels ?



Exemples d'amélioration (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaires, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Baisse considérable du taux de LDL-c pouvant permettre d'atteindre les objectifs fixés en terme de LDL-c chez les patients HFHo et ce sans faire peser de contraintes importantes sur le patient. Le patient peut également adopter une hygiène alimentaire beaucoup moins contraignante, celle-ci étant pratiquement impossible à tenir dans le temps.

Concernant les effets secondaires, les patients bénéficiant de ce traitement relatent une bonne acceptation du produit et peu d'effets secondaires gênant su le quotidien.

Les personnes concernées ont pu constater une vraie amélioration de leur qualité de vie et de l'efficacité de ce traitement. Ce médicament paraît apporter **une vraie révolution** dans la vie des patients HFHo. Ceci représente une véritable espérance et qualité de vie, leur permettant de ne plus être prisonnier d'une morbidité précoce ou de soins lourds à vivre.

Une appréhension et lassitude peuvent exister face au mode d'administration (perfusion).

Même si ces traitements représentent un coût financier important pour la société, il nous semble que cela est à mettre en corrélation avec le coût et les impacts d'une séance d'aphérèse tout au long de la vie associée à des traitements peu efficaces et comportant des effets secondaires difficiles à vivre. D'autant que les patients bénéficiant de ce traitement ont pu réduire les séances d'aphérèse, voire pour la plupart d'entre eux les arrêter.

Selon le Professeur BRUCKERT « les anticorps monoclonaux anti-ANGPTL3 sont non seulement efficaces, avec une réduction de 50 % du taux de LDL-cholestérol, mais également très bien tolérés, représentant ainsi le progrès le plus important depuis quarante ans. Sa mise à disposition laisse espérer l'épargne de la LDL-aphérèse »²

²Article dans Le Monde « Grand Angle – Spécial Maladies Rares du 1^{er} mars 2023 »se (vous pouvez agrandir)

1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

Quels sont les principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ?

Le principal inconvénient est le mode d'administration qui est par perfusion.

1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation



Exemples d'attentes (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaire, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport aux traitements actuels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

Quelles sont les principales craintes concernant ce médicament, notamment par rapport aux traitements actuels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)



Cette partie concerne uniquement les demandes d'autorisation d'accès précoce

Si votre contribution concerne un avis en vue du remboursement, merci de passer directement à la partie C « Synthèse ».



La décision d'autoriser ou non l'accès précoce prise par la HAS repose réglementairement sur quatre critères :

- 1. le caractère rare, grave ou invalidant de la maladie traitée par le médicament pour lequel la demande d'autorisation précoce est faite.*
- 2. l'absence de traitement approprié disponible.*
- 3. le caractère présumé innovant du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*
- 4. l'impossibilité de différer le traitement.*

C'est pourquoi nous vous invitons dans cette rubrique à vous positionner sur ces questions.



Vous pouvez utiliser les champs « autres » d'une manière libre pour vous exprimer.

2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ?

Ce traitement concerne une pathologie rare puisqu'elle touche 1 patient sur 300 000. Une méta-analyse récente₃ résume bien de manière factuelle la gravité de la pathologie puisque la forme homozygote est associée aux prévalences suivantes :

- infarctus du myocarde à un âge moyen de 24,5 ans
- accident vasculaire cérébral à un âge moyen de 43,5 ans
- décès d'origine cardiovasculaire à un âge moyen de 22 ans.

De plus, une autre méta-analyse conduite à partir de données publiées jusqu'en 2015 a mis en évidence que, comparativement aux personnes en population générale, celles présentant une forme homozygote d'hypercholestérolémie familiale ont une qualité de vie significativement réduite dans plusieurs dimensions du questionnaire de qualité de vie SF-26 : dimensions physique, sociale, douleur, restriction d'activités liées à la santé physique et l'état général. Les personnes nécessitant un traitement par aphérèse des lipoprotéines rencontraient des difficultés à poursuivre leurs études ou à trouver un emploi.

³ Kramer AI, Akioyamen LE, Lee S, Bélanger A, Ruel I, Hales L, et al. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology* 2022;29(5):817-28

⁵ Alothman L, Bélanger AM, Ruel I, Brunham LR, Hales L, Genest J, et al. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical lipidology* 2022;16(1):52-65.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2021.11.014>

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ?

Les traitements existant ne sont pas suffisants pour permettre aux patients homozygotes d'atteindre les recommandations LDL-c et ainsi stopper ou réduire une athérosclérose précoce et évolutive. Sans une baisse drastique du LDL-c, les patients connaîtront des événements neuro-cardiovasculaires à répétition pouvant amener le patient homozygote vers une situation de handicap, voire vers un décès prématuré et précoce.

A ce jour, les séances d'aphérèse représentent une solution thérapeutique pour ces patients. Cependant, le manque de centres spécialisés pratiquant cette technique ne permet de répondre aux besoins des malades. De plus, la fréquence de ce traitement est de tous les 15 jours, voire toutes les semaines selon la gravité de la pathologie induisant un vrai impact sur la qualité de vie en terme scolaire et professionnel.

Enfin, les inhibiteurs de MTP (Lomitapide) représentent une vraie solution de soins pour les patients homozygotes. Toutefois, les effets secondaires peuvent limiter l'utilisation de cette molécule. De ce fait, certains patients homozygotes renoncent à ce traitement qui nécessite des compléments alimentaires en acides gras essentiels et vitamine E pour éviter de graves carences.

Quelles sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ?



Cette question porte sur le caractère innovant de l'usage du produit pour lequel la demande d'autorisation d'accès précoce est demandée.

Le caractère innovant du produit dans l'indication demandée repose notamment² sur deux points :

- l'apport d'un changement substantiel en matière d'efficacité y compris sur la qualité de vie, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins ;*
- la couverture d'un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : usage*

² Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document :

adapté pour les enfants).

L'inhibiteur ANGPTL 3 (Evinacumab) paraît représenter un véritable espoir de qualité de vie pour les patients homozygotes puisque ce traitement est efficace sans faire peser des effets secondaires importants. Les patients bénéficiant de ce traitement dans le cadre des essais cliniques adhèrent à cette proposition de soins, laissant espérer une bonne observance. De plus, les patients ayant bénéficiés de ce traitement ont connu une réduction des séances d'aphérèse, voire un arrêt.

Tant les patients que les médecins reconnaissent l'efficacité de l'Evinacumab et au-delà d'un traitement par perfusion, de sa facilité d'emploi au quotidien.

2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé



Il est essentiel pendant l'accès précoce d'observer avec attention l'utilisation et les effets du médicament pour mieux le connaître et évaluer son efficacité et ses effets indésirables en « vie réelle ».

Les données relatives à l'utilisation et aux effets du médicament sont collectées auprès des patients de deux façons :

- par le médecin durant les consultations : le médecin prescripteur de ce médicament posera des questions aux patients sur l'état dans lequel ils se sentent avec le traitement ;*
- par les patients eux-mêmes entre les consultations : les patients (et/ou leurs proches dans certains cas) recevront un ou plusieurs questionnaires en ligne ou sous format papier afin de recueillir eux-mêmes des données de santé et plus particulièrement de qualité de vie. Ces questionnaires de qualité de vie doivent être remplis par les patients eux-mêmes, sans interprétation du médecin ou de tierces personnes.*

La façon dont cette surveillance et cette collecte de données sont organisées est décrite en détail dans un document spécifique nommé « Protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données », ou : PUT-RD.

Nous vous invitons à nous donner votre avis sur les données ou informations qu'il serait pertinent de recueillir du point de vue des patients et/ou des aidants.



Dans cette rubrique, nous vous demandons d'exprimer les types de données ainsi que la façon de les recueillir qui sont les plus pertinentes de votre point de vue. Il n'est pas utile de mentionner les données purement médicales telles que les paramètres biologiques.

2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quels sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

Les patients pourraient renseigner les éléments suivants :

- Prise de tension autonome ;
- Ressenti par rapport au traitement, au mode d'administration et la fréquence des perfusions ;
- Mesure des contraintes de ce traitement en comparaison aux séances d'aphérèse ;
- Amélioration de la qualité de la vie (avec éventuellement de nouvelles pratiques de loisirs, de sports, de nouveaux projets...) ;
- Distinction des effets secondaires ou pas ;
- Apparition ou disparition de symptômes ;
- Ressenti sur la vie quotidienne et à plus long terme (moins de crainte d'accident cardiovasculaire...)

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

Il faudrait proposer un panel de possibilité aux patients afin qu'ils puissent se saisir de la ou les solutions qui lui conviennent. Cette proposition d'aide doit aller du médecin de confiance à l'infirmier (IPA ou classique) en passant par un proche aidant ou les associations de patients.

2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données



La soumission d'un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données » (PUT-RD) est une obligation légale pour le laboratoire pharmaceutique qui soumet une demande d'accès précoce. Ces données d'utilisation vont renforcer les connaissances sur le médicament en pratique clinique habituelle.

Le PUT-RD a notamment pour vocation la collecte de données et la surveillance des patients ; il doit mentionner ce qui sera collecté à cette fin³.



Le PUT-RD n'est pas publié sur notre site. La HAS peut décider de le transmettre tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations de patients constitués en personne morale.

³ Également appelées « variables d'intérêt »

Si vous souhaitez consulter ce document pour le commenter dans cette rubrique, merci de nous adresser un mail de demande à . La consultation du document est soumise à la signature d'un engagement de confidentialité, et ne sera approuvée que pour les associations constituées en entité morale. La transmission du document se fait en général sous 72h.

Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

☒ Oui

☐ Non

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

Pas de commentaire

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition



La Commission de la transparence peut décider d'auditionner une ou des associations ou groupes d'utilisateurs lors de l'examen de la demande.

Vous pouvez ici manifester votre intérêt pour une telle audition (en plus de cette contribution écrite).

ATTENTION : Les auditions devant la commission de la transparence sont ordinairement accordées dans le cadre des autorisations d'accès précoce ; elles sont exceptionnelles dans le cadre du remboursement.

Souhaitez-vous être auditionné ?

☒ Oui

☐ Non

Pour quelles raisons ?

Au vu de l'importance et des enjeux que ce traitement représente pour les patients homozygotes que seule notre association représente.

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse



Listez les points les plus importants de votre contribution. Par exemple :

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...
- Les thérapeutiques actuellement disponibles sont (in) adéquates parce que ...
- Le médicament étudié répond (peu) aux besoins et attentes des patients parce que ...
- Les besoins thérapeutiques non couverts les plus importants sont ...

Cette liste n'est bien entendue pas limitative.

L'HFHo est une pathologie génétique très sévère et rare avec des thérapeutiques très contraignantes (aphérèses) et qui plus est insuffisantes. Le risque d'événements cardiovasculaires, accompagnés de récurrence, dès l'enfance est majeur.

Ce traitement par Evinacumab représente une vraie révolution de soins et un vrai progrès de vie pour ces patients. Ce traitement est un véritable espoir pour leur avenir et également pour le coût sociétal.

L'accessibilité de ce traitement dans le cadre d'un accès précoce post AMM paraît vitale pour les patients Hf Ho, le temps d'un accord de remboursement par les autorités de santé. **Le produit est extrêmement attendu par les patients mais également par les médecins qui connaissent désormais très bien les effets positifs de ce nouveau traitement sur les patients.**

Compte tenu du besoin médical des porteurs d'HFHo, l'accès en urgence à un traitement efficace et bien toléré, pouvant changer et améliorer la vie des malades, est devenu essentiel pour tous. L'Evinacumab paraît remplir ces conditions pour les porteurs d'HFHo.

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques



Si vous souhaitez compléter les informations que vous jugez utiles pour la Commission de la transparence, merci d'utiliser cette partie de façon libre.

Pour finir, je citerai le témoignage d'une adhérente d'Anhet qui est atteinte de la forme homozygote de l'HF :

J (43 ans) a fait un infarctus à 25 ans à cause d'une hypercholestérolémie familiale.

Elle souffre de la forme « homozygote » de l'HF, caractérisée par un taux de LDL-cholestérol 6 à 8 fois supérieur à la normale.

« Même si je mange des légumes vapeur toute ma vie, j'aurais un taux de cholestérol très élevé ».

J est reconnue comme handicapée depuis 18 ans, et ne travaille plus à son poste de vendeuse de vêtements depuis plus d'un an pour invalidité.

À l'âge de 5 ans, elle est diagnostiquée HF. Elle prend différents traitements dès l'âge de 10 ans et mène une vie normale. À 25 ans, elle fait un infarctus à l'hôpital, où elle avait été transférée la veille par précaution à cause d'une grande fatigue. « Il n'y a rien qui prévient. Quand ça arrive, c'est trop tard ».

Depuis deux ans, elle bénéficie une fois par semaine d'un traitement par filtration qui consiste à « nettoyer » entièrement le sang d'un patient grâce à une machine, avant de le retransfuser. Le tout en deux heures. « Le sang revient sans cholestérol. Mais sous trois à quatre jours, ça remonte ».

Depuis que J bénéficie d'un traitement sous Evinacumab, les médecins ont pu espacer les séances d'aphérèse à tous les 15 jours, un vrai changement et espoir de vie pour cette dernière. Cet espacement à tous les quinze jours a déjà été une vraie avancée pour J.

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire



Indiquer la méthode utilisée pour renseigner les différentes parties de ce questionnaire (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, entretiens qualitatifs de patients ou de proches ayant eu accès aux traitements lors d'essais cliniques, appels téléphonique, nombre de participants, échanges internationaux avec des associations de pays où le traitement est déjà commercialisé, avec les périodes concernées).

Selon quelles méthodes avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles ?

Nous avons récolté les différents éléments au cours de notre activité :

- Réseaux Sociaux (Facebook, Twitter)
- Synthèse de témoignages individuels lors de réunions d'information ou via le site internet
- Correspondances patients
- Permanences dans le cadre d'une convention avec l'Ap-Hm.
- Comité scientifique de l'association

Selon quelles méthodes avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement ?

Témoignages des patients concernés (oraux ou écrits) et témoignages des médecins

Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution ?

Monsieur RIBES Lionel (président ANHET.F), Madame PAMART Florence (secrétaire générale), Madame DEMAZURE Catherine (trésorière).

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ? Si oui, lesquelles ?

Non

Pouvez-vous nous donner une estimation du temps qui a été nécessaire pour rédiger cette contribution ?

Environ une vingtaine d'heure

Avez-vous rencontré des difficultés pour remplir ce questionnaire, et si oui, lesquelles ?

Non

Remerciements

Nous vous remercions vivement pour votre apport et votre temps passé. Nous les savons importants. Votre contribution sera prise en compte par la Commission de la transparence. Elle sera distribuée à tous les membres de cette dernière au même titre que les autres pièces du dossier, et fera l'objet d'une présentation orale par les membres des commissions nommés en qualité de membres adhérents d'une association d'utilisateurs avant les délibérations.

Conception du questionnaire

Ce questionnaire a été construit en collaboration avec des représentants associatifs via un groupe de travail dédié. Pour plus d'information, [cliquez ici](#).

