

Décision n°2023.0223/DC/SEM du 15 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EVKEEZA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 15 juin 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité EVKEEZA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ULTRAGENYX FRANCE SAS pour la spécialité EVKEEZA, reçue le 3 avril 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 13 avril 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 7 juin 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament EVKEEZA, dans l'indication « En complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ULTRAGENYX FRANCE SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, car l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie très rare, héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c qui engendre à moyen ou long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires et de décès.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où la spécialité LOJUXTA (lomitapide), indiquée uniquement chez l'adulte et disponible actuellement en France, dispose de données de tolérance suggérant une perte de chance pour le patient, avec notamment des troubles gastro-intestinaux et des effets indésirables graves hépatiques connus, au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.
En ce qui concerne la population des adolescents, il n'existe pas de traitement approprié.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée et que la maladie est grave, rare et invalidante.

- Ce médicament est présumé innovant car c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie homozygote familiale, en réduisant le cholestérol LDL-c indépendamment de la présence du récepteur des LDL (LDLR) et en favorisant le traitement des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et la clairance des restes de VLDL en amont de la formation des LDL par un mécanisme dépendant de la lipase endothéliale.

Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

Il comble un besoin insuffisamment couvert par les thérapies hypolipémiantes pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant une hypercholestérolémie homozygote familiale, en particulier ceux avec une mutation « null/null » ou « négative/négative ».

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

EVKEEZA 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

du laboratoire ULTRAGENYX FRANCE SAS

dans l'indication « en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 15 juin 2023.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

évinacumab

EVKEEZA 150 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 7 juin 2023

- Hypercholestérolémie homozygote familiale
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Synthèse

Avis FAVORABLE à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « En complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante car l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie très rare, héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c qui engendre à moyen ou long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires et de décès.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité LOJUXTA (lomitapide), indiquée uniquement chez l'adulte et disponible actuellement en France, dispose de données de tolérance suggérant une perte de chance pour le patient, avec notamment des troubles gastro-intestinaux et des effets indésirables graves hépatiques connus, au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

En ce qui concerne la population des adolescents, il n'existe pas de traitement approprié.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée et que la maladie est grave, rare et invalidante.

EVKEEZA (évinacumab) 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie homozygote familiale, en réduisant le cholestérol LDL-c indépendamment de la présence du récepteur des LDL (LDLR) et en favorisant le traitement des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et la clairance des restes de VLDL en amont de la formation des LDL par un mécanisme dépendant de la lipase endothéliale ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- il comble un besoin insuffisamment couvert par les thérapies hypolipémiantes pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant une hypercholestérolémie homozygote familiale, en particulier ceux avec une mutation « null/null » ou « négative/négative ».

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Étude ELIPSE-HoFH	9
3.2.2	Étude OLE	13
3.3	Profil de tolérance	13
3.3.1	Données de tolérance issues des études cliniques	13
3.3.2	Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	15
3.3.3	Données issues du PSUR et du PBRER	16
3.3.4	Données issues du RCP	16
3.4	Modification du parcours de soins	16
3.5	Programme d'études	16
4.	Discussion	17
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	18
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	18
5.2	Absence de traitement approprié	18
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	19
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	19
5.5	Recommandations	19

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Contexte	Dans son avis du 19/10/2022¹, la Commission de la Transparence a octroyé à EVKEEZA (évinacumab) 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des LDL-c. Le laboratoire sollicite une autorisation d'accès précoce post-AMM pour EVKEEZA (évinacumab) dans la même indication que celle de son AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	évinacumab (C10AX17) EVKEEZA 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – Flacon de 2,3 ml (CIP : 34009 550 890 4 9) – Flacon de 8 ml (CIP : 34009 550 890 5 6)
Laboratoire	ULTRAGENYX (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « En complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale. »
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 17/06/2021 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : Sans objet Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. L'Agence européenne des médicaments a demandé la mise en place d'une étude de type PASS (<i>Post-Authorization Safety Study</i>), menée sur la base d'un registre, et ayant pour objectifs d'évaluer : – la tolérance à long terme d'EVKEEZA chez les patients âgés de 12 ans et plus et atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, – la fréquence des grossesses survenant au cours du traitement par évinacumab et l'issue de ces grossesses, – l'impact du traitement par évinacumab sur le processus de formation de l'athérosclérose au cours du temps. Par ailleurs, l'AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 1.0).
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en cardiologie, endocrinologie-diabétologie-nutrition, médecine interne. Statut particulier Médicament d'exception

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à EVKEEZA (évinacumab) en date du 19 octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385348/fr/evkeeza-evinacumab

Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 15 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes une fois par mois (toutes les 4 semaines). Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	L'évinacumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie spécifiquement à l'ANGPTL3 (angiopoïétine like 3) et l'inhibe. Il s'agit du premier médicament utilisant ce mécanisme d'action.
Mécanisme d'action	L'ANGPTL3 fait partie de la famille des protéines de type angiopoïétine qui s'exprime principalement dans le foie et joue un rôle dans la régulation du métabolisme des lipides en inhibant la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase endothéliale. Le blocage de l'ANGPTL3 par l'évinacumab abaisse les taux de triglycérides (TG) et de cholestérol HDL (HDL-C) en libérant respectivement les activités de la LPL et de la lipase endothéliale de l'inhibition de l'ANGPTL3. Par ailleurs, l'évinacumab réduit le cholestérol LDL (LDL-c) indépendamment de la présence du récepteur des LDL (LDLR) en favorisant le traitement des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et la clairance des restes de VLDL en amont de la formation des LDL par un mécanisme dépendant de la lipase endothéliale.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, EVKEEZA (évinacumab) est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Espagne et en Italie. Aux États-Unis, EVKEEZA (évinacumab) dispose d'une autorisation de mise sur le marché avec un libellé d'AMM superposable à celui de l'AMM européenne. Par ailleurs, depuis le 21/03/2023, une autorisation de mise sur le marché dans la population pédiatrique a été octroyée dans l'indication suivante « <i>EVKEEZA is an angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) inhibitor indicated as an adjunct to other low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering therapies for the treatment of pediatric patients, aged 5 years to 11 years, with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).</i> »
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 7 juin 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée²

Description de la maladie

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une dyslipidémie héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c entraînant à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

Les hypercholestérolémies familiales sont des maladies métaboliques génétiques dues à des mutations bi- (HFHo) ou mono-alléliques (HFHe) sur les gènes LDLR (90 % des cas de mutations), APOB

² L.Catapano et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias - European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058.

ou PCSK9 qui contrôlent la production, la structure ou la reconnaissance des récepteurs au LDL. Ainsi, la quantité des récepteurs LDL fonctionnels ayant pour rôle de capter le LDL-c dans le sang est diminuée, augmentant le taux de LDL-c.

Les mutations du LDLR sont classées selon les 3 sous-types suivants :

- "null/null" pour lesquels il existe peu ou pas d'activité de liaison et d'absorption des LDL (< 15 % d'activité LDLR) ;
- génotypiquement "négatif/négatif" pour lesquels les diverses mutations entraînent une perte de fonction des deux allèles LDLR ;
- génotypiquement "défectueux" pour lesquels les mutations faux-sens (hypomorphes) entraînent une diminution du LDLR activité (> 15 % d'activité LDLR).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) se caractérise par la présence, dès l'enfance, de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes étendus cutanés et/ou tendineux), de manifestations athéromateuses prématurées et d'un taux de LDL-c > 500 mg/dL (> 13 mmol/L). **Le risque de survenue de maladie cardiovasculaire et d'événement coronaire prématuré est élevé, et en l'absence de traitement, la plupart des patients avec une HFHo auront un accident coronaire avant l'âge de 20 ans.** L'identification précoce de ces enfants et leur prise en charge rapide dans un centre spécialisé est donc cruciale.

Épidémiologie

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie très rare (prévalence estimée entre 1/160 000 et 1/320 000). En France, selon les données de la cohorte REFERCHOL (Registre Français de l'hypercholestérolémie familiale)³, environ 270 patients auraient une HFHo.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations européennes de 2019⁴, le diagnostic de l'HF est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès important et continu de LDL-c depuis la naissance. L'objectif du traitement est de réduire le taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires. Les taux cibles de LDL-c sont de :

- < 100 mg/dL (< 2,6 mmol/l) chez les adultes avec un risque cardiovasculaire modéré,
- < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/l) chez les adultes avec un risque cardiovasculaire élevé,
- < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) pour les patients à très haut risque cardiovasculaire, que ce soit en prévention primaire ou secondaire.

À noter qu'en plus de l'atteinte de ces objectifs, il est également recommandé d'obtenir une diminution du taux de LDL-c d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale.

Chez l'enfant et l'adolescent, l'hypercholestérolémie familiale est principalement diagnostiquée sur la base de critères cliniques adaptés à la population pédiatrique, tels que les critères de Wiegman⁵ qui sont les plus utilisés en France. Les recommandations suggèrent qu'un traitement précoce peut réduire le taux de LDL-c, améliorer la fonction endothéliale, atténuer considérablement le développement de l'athérosclérose et améliorer les résultats coronaires. Chez les enfants âgés de plus de 10 ans, l'objectif est d'atteindre une valeur de LDL-c < 1,30 g/L (< 3,5 mmol).

³ Cohorte non publiée : Registre REFERCHOL. France. Disponible sur : <https://www.nsfa.asso.fr/recherche-clinique/referchol/>

⁴ F Mach et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal (2020) 41, 111-188.

⁵ Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by La prise en charge de l'HFHo repose sur la combinaison de mesures hygiéno-diététiques, d'un traitement hypolipémiant précoce et d'aphérèses des lipoprotéines si disponible. optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36:2425-2437.

La prise en charge de l'HFHo repose sur la combinaison de mesures hygiéno-diététiques, d'un traitement hypolipémiant précoce et d'aphérèses des lipoprotéines si disponible.

Les statines sont recommandées en première intention. En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe ou la cholestyramine est recommandée. Il est à noter cependant que pour des raisons de tolérance digestive très médiocre, la cholestyramine n'est quasiment plus utilisée⁶. De plus, la LDL-aphérèse est également recommandée chez les patients HFHo⁶.

En troisième intention, un inhibiteur du PCSK9 (évolocumab [REPATHA]⁷) est recommandé, en association aux précédents traitements.

Chez les adultes non contrôlés par les hypolipémiants disponibles, LOJUXTA (lomitapide) peut être proposé en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).

• **Traitements médicamenteux**

Les alternatives thérapeutiques sont les traitements hypolipémiants utilisés en dernière intention chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé à base de statine, ézétimibe et/ou inhibiteur PCSK9.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
LOJUXTA (lomitapide) AMRYT PHARMACEUTICALS	LOJUXTA est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéïnémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues.	01/07/2015 (réévaluation)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique

Il est à noter qu'à la date de publication de cet avis, LOJUXTA (lomitapide) est indiqué uniquement chez l'adulte. Chez l'adolescent à partir de 12 ans, il n'existe donc pas d'alternative thérapeutique dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée par un traitement optimisé à base de statine, ézétimibe et/ou inhibiteur PCSK9.

⁶ M.Cuchel. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society - European Heart Journal (2014) 35, 2146– 2157.

⁷ L'alirocumab (PRALUENT) est considéré hors AMM dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

En ce qui concerne les inhibiteurs PCSK9 actuellement disponibles en France, seule la spécialité REPATHA (évolocumab) est indiquée chez l'adulte et l'enfant à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. Cette spécialité n'est pas considérée comme une alternative thérapeutique car elle est utilisée en 3^{ème} intention dans la stratégie thérapeutique de l'HFHo après un traitement oral optimisé par statines et ézétimibe.

- **Traitements non-médicamenteux**

Chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), une aphérèse du LDLc, en association aux médicaments, peut également être proposée chez certains patients.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement insuffisamment couvert par les thérapies hypolipémiantes pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, en particulier ceux avec une mutation « null/null » ou « négative/négative ». Il persiste ainsi un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés, à instaurer le plus précocement possible dans cette pathologie lente et évolutive chez les patients non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé (bien conduit, à dose maximale), en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à ceux-ci.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM d'EVKEEZA (évinacumab) dans son indication de l'AMM repose sur deux études :

- **l'étude clinique ELIPSE-HoFH (CL-1629) de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, comparative versus placebo**, comportant une phase en double aveugle de 24 semaines dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'évinacumab par rapport au placebo chez des adultes et adolescents (≥12 ans) atteints d'HFHo (diagnostic clinique ou génétique), dont le taux de LDLc n'était pas contrôlé de façon adéquate par un traitement hypolipémiant optimisé par statine, ézétimibe et anti-PCSK9 (± autres médicaments hypolipémiants ou aphérèse) à la dose maximale tolérée ; suivie d'une phase en ouvert de 24 semaines au cours de laquelle tous les patients recevaient l'évinacumab ;
- **une étude d'extension en ouvert (OLE [Open Label Extension] ; CL-1719)** incluant :
 - des patients ayant complété les 48 semaines de traitement de l'étude ELIPSE-HoFH ;
 - des patients ayant complété l'étude de phase II CL-133, non comparative, en ouvert, ayant évalué l'efficacité de l'évinacumab chez 9 adultes ayant une HFHo non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé (avec ou sans aphérèse). Cette étude avait une durée maximale de 214 semaines ;
 - des nouveaux patients ayant une HFHo non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé avec ou sans aphérèse et naïfs de traitement par évinacumab.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude ELIPSE-HoFH⁸

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, dont l'objectif est de démontrer la supériorité de l'évinacumab 15 mg/kg IV par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c chez 65 patients adultes et adolescents de plus de 12 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Cette étude a comporté :

- une phase d'une durée maximale de 8 semaines permettant la stabilisation des traitements hypolipémiants des patients avant l'entrée dans l'étude (médicamenteux ou aphérèse), et/ou la confirmation du diagnostic d'HFHo via une analyse génétique pour les patients dont le diagnostic était incertain ;
- une phase de sélection de 2 semaines ;
- une **phase en double aveugle de 24 semaines** au cours de laquelle les patients recevaient l'évinacumab ou le placebo, tous deux en association à un traitement hypolipémiant optimisé, avec ou sans aphérèse,
- une **phase en ouvert de 24 semaines** au cours de laquelle tous les patients recevaient l'évinacumab en association au traitement hypolipémiant optimisé avec ou sans aphérèse ;
- une phase de suivi de 20 semaines, pour les patients qui n'étaient pas inclus dans l'étude d'extension en ouvert (OLE) à la fin des 48 semaines de traitement de l'étude ELIPSE-HoFH.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- **groupe évinacumab (n = 43)** : évinacumab par voie intraveineuse (IV) à la dose de 15 mg/kg toutes les 4 semaines (posologie de l'AMM) ;
- **groupe placebo (n = 22)** : par voie IV toutes les 4 semaines.

Dans les 2 groupes, les patients continuaient également à recevoir tout au long de l'étude leur traitement hypolipémiant optimisé ($\pm$ aphérèse), à dose stable, tel que défini lors de l'inclusion.

Les ajustements de dose du médicament à l'étude n'étaient pas permis. En revanche, le traitement pouvait être interrompu temporairement si nécessaire (grossesse ; réaction aiguë à la perfusion ; un bronchospasme sévère, une douleur thoracique, une crise d'épilepsie ou une hypotension sévère).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : antécédents d'aphérèse (oui/non) et la région géographique (Japon/reste du monde).

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été **la variation (en %) du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (population ITT)**.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT) avec contrôle du risque alpha ont été :

- variation (en %) du taux d'Apolipoprotéine B (ApoB) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,
- variation (en %) du taux de cholestérol non-HDL (non-HDL-c) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,

⁸ Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Évinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):711-720.

- variation (en %) du taux de cholestérol total (CT) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,
- proportion de patients avec une variation ≥ 30 % du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,
- proportion de patients avec une variation ≥ 50 % du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,
- variation (en mg/dl) du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion
- proportion de patients répondant aux critères américains d'éligibilité à l'aphérèse⁹, à la semaine 24,
- proportion de patients atteignant un taux de LDL-c < 100 mg/dl à la semaine 24,
- proportion de patients répondant aux critères européens d'éligibilité à l'aphérèse¹⁰, à la semaine 24.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient âgés de 12 ans ou plus et avaient un diagnostic clinique ou génétique d'hypercholestérolémie familiale homozygote traitée par statine, ézétimibe et inhibiteur PCSK9 ou autres traitements hypolipémiants à dose maximale tolérée. Chez les patients traités par LDL aphaérèse, ce traitement devait avoir été instauré au moins 3 mois avant l'inclusion dans l'étude et devait être administré de façon stable toutes les semaines ou toutes les 2 semaines depuis au moins 8 semaines.

Un total de 65 patients a été randomisé avec 43 patients dans le groupe évinacumab et 22 patients dans le groupe placebo ; un patient du groupe placebo a arrêté le traitement à la suite de son retrait de consentement.

Au cours de la phase en double aveugle, 32 patients ont présenté des déviations importantes au protocole : 21 patients (48,8 %) traités par évinacumab et 11 patients (50,0 %) du groupe placebo (un patient du groupe évinacumab à la suite de modalités administratives du consentement inadéquates ; un patient dans le groupe placebo à la suite d'une erreur de randomisation ou d'administration du traitement ; 18 (10 *versus* 8) patients à la suite d'irrégularités liées aux procédures ; 8 patients (6 *versus* 2) à la suite d'un traitement par des médicaments prohibés au cours de l'étude et 10 (8 *versus* 2) pour d'autres raisons).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

L'âge médian à l'inclusion était de 41,0 ans, la majorité des patients était des adultes (3,1 % des patients inclus étaient âgés de 12 à 18 ans). Les patients étaient des femmes à 53,8 % et avaient un IMC médian de 24,3 kg/m².

Le statut génétique des patients était le plus souvent homozygote (46,2 %) ou hétérozygote composite (30,8 %). De plus, 12/65 patients (18,5 %) présentaient une mutation null/null résultant en une perte totale ou quasi-totale de l'activité des récepteurs au LDL-c.

⁹ Ces critères étaient définis par le National Lipid Association de la façon suivante : patients ayant une réponse inadéquate à un régime alimentaire adapté et à des hypolipémiants après 6 mois de traitement ET présentant une HFHo ou une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (facteur de risque 0-1) avec un taux de LDL-c ≥ 300 mg/dl (7,77 mmol/l).

¹⁰ Ces critères étaient définis par le German Apheresis Working Group de la façon suivante : patients ayant une réponse inadéquate à un régime alimentaire adapté et à des hypolipémiants après 3 mois de traitement ET :

- en prévention primaire : une hypercholestérolémie familiale avec un taux de LDL-c > 160 mg/dl (4,2 mmol/l) et des événements cardiovasculaires rapportés dans la famille proche,
- en prévention secondaire : des événements cardiovasculaires progressifs associés à un taux de LDL-c > 120 -130 mg/dl (3,1-3,4 mmol/l).

À l'inclusion, la majorité des patients étaient traités avec une association de trois hypolipémiants comportant :

- des statines à haute dose (rosuvastatine 20-40 mg ou atorvastatine 40-80 mg) chez 76,9 % des patients,
- l'ézétimibe chez 75,4 % ;
- et un inhibiteur PCSK9 chez 76,9 %.

Seuls 4 % des patients n'étaient pas sous statine ou autre traitement hypolipémiant (ézétimibe et lomitapide)¹¹ à l'inclusion. Par ailleurs, 21,5 % des patients recevaient également du lomitapide et des aphérèses étaient réalisées chez 33,8 % des patients à l'inclusion à une fréquence hebdomadaire (18,5 %) ou bimensuelle (15,4 %).

Il est à noter que les patients n'étaient pas contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé à l'inclusion, cela étant objectivé par des taux élevés de LDL-c avec une médiane de 202,0 mg/dl et avec 55,4 % des patients ayant un taux ≥ 190 mg/dl. De plus, 52,3 % des patients inclus présentaient des maladies coronariennes établies, malgré un âge relativement faible à l'inclusion (médiane de 41,0 ans).

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

L'évinacumab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : le taux de LDL-c a diminué de 47,1 % dans le groupe évinacumab et a augmenté de 1,9 % dans le groupe placebo, avec une différence statistiquement significative de réduction du taux de LDL-c de 49,0 % (IC95 % [-65,0 ; -33,1] ; $p < 0,0001$).

Les analyses de sensibilités ont été cohérentes avec l'analyse principale.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés, à savoir selon le type de mutation, les traitements hypolipémiants reçus à l'inclusion et l'âge des patients. En ce qui concerne les 2 patients adolescents inclus dans l'étude, le LDL-c initial était de 10,39 mmol/L pour le patient du groupe évinacumab et de 3,63 mmol/L pour le groupe placebo et la variation le taux de LDL-c a été de - 73,3 % dans le groupe traité et de + 60 % dans le groupe placebo.

Il est à noter qu'en l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats de cette analyse en sous-groupes ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

L'évinacumab a été supérieur au placebo sur les 6 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'évinacumab et le placebo pour le 7^{ème} critère de jugement secondaire relatif à la réponse aux critères américains d'éligibilité à l'aphérèse, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants (voir Tableau 2).

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude ELIPSE-HoFH

Critère de jugement	évinacumab (N = 43)	placebo (N = 22)
Critère n°1 : Taux d'ApoB		
% de variation à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, moyenne des moindres carrés (SE)	-41,4 (3,3)	-4,5 (4,8)
Différence vs PBO, p	p < 0,0001	

¹¹ Pour rappel, l'alirocumab (PRALUENT) n'a pas d'AMM pour l'HFHo en Europe (aux Etats-Unis depuis 2021).

Critère de jugement	évinacumab (N = 43)	placebo (N = 22)
Critère n°2 : Taux de non-HDL-c		
% de variation à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, moyenne des moindres carrés (SE)	-49,7 (3,8)	+2,0 (5,4)
Différence vs PBO, p	p < 0,0001	
Critère n°3 : Taux de cholestérol total		
% de variation à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, moyenne des moindres carrés (SE)	-47,4 (3,0)	-1,0 (4,2)
Différence vs PBO, p	p < 0,0001	
Critère n°4 : Réduction ≥ 30 % du taux de LDL-c		
% de patients atteignant une réduction ≥ 30 % du taux de LDL-c	83,7	18,2
Différence vs PBO, p	p < 0,0001	
Critère n°5 : Réduction ≥ 50 % du taux de LDL-c		
% de patients atteignant une réduction ≥ 50 % du taux de LDL-c	55,8	4,5
Différence vs PBO, p	p = 0,0028	
Critère n°6 : Taux de LDL-c en valeur absolue		
Variation absolue à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, moyenne des moindres carrés (SE)	-134,7 (12,4)	-2,6 (17,6)
Différence vs PBO, p	p < 0,0001	
Critère n°7 : Réponse aux critères américains d'éligibilité à l'aphérèse		
% de patients répondant aux critères d'éligibilité à l'aphérèse	7,0	22,7
Différence vs PBO, p	p = 0,0845	
Critère n°8 : Atteinte d'un taux de LDL-c < 100 mg/dl		
% de patients atteignant un taux de LDL-c < 100 mg/dl	46,5	22,7
Différence vs PBO, p	-	
Critère n°9 : Réponse aux critères européens d'éligibilité à l'aphérèse		
% de patients répondant aux critères d'éligibilité à l'aphérèse	32,6	77,3
Différence vs PBO, p	-	

Phase en ouvert

Au total pendant la phase en ouvert de l'étude, 64 patients ont reçu au moins 1 dose d'évinacumab :

- à la semaine 48, la réduction du taux de LDL-c par rapport à l'inclusion a été de - 42,70 %, avec un maintien de la réduction du taux de LDL-c obtenu pendant la période en double aveugle chez les patients initialement randomisés dans le groupe évinacumab ;

- la variation (en %) au cours de l'étude par rapport à l'inclusion, des taux d'ApoB, de non-HDL-c et de cholestérol total ont suivi les mêmes tendances que celles du taux de LDL-c.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ELIPSE-HoFH dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EQ-5D et HADS. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Étude OLE

Il s'agit d'une étude de tolérance de phase III, non comparative, multicentrique, en ouvert, au cours de laquelle tous les patients recevaient l'évinacumab et dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de l'évinacumab 15 mg/kg IV administré toutes les 4 semaines chez les patients ayant une HFHo sur un suivi moyen de 24 mois (Cf. Profil de tolérance).

À titre indicatif, en ce qui concerne l'efficacité de l'évinacumab, les critères de jugement secondaires exploratoires de cette étude étaient :

- la variation (en % et en valeur absolue) au cours de l'étude par rapport à l'inclusion des taux de LDL-c, ApoB, non-HDL-c, CT et triglycérides (population de tolérance) ;
- l'immunogénicité évaluée par la détection d'anticorps anti-évinacumab et d'anticorps neutralisants.

A la date d'extraction des données du 25 mai 2022, les résultats ont suggéré une diminution des paramètres lipidiques dans la population de tolérance avec une durabilité et une stabilité des effets biologiques de l'évinacumab sur une durée médiane de traitement de 24 mois.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques

3.3.1.1 Données issues de l'étude ELIPSE-HoFH

Phase en double aveugle

Pendant la phase en double aveugle, 81,0 % des patients dans le groupe évinacumab et 65,9 % des patients dans le groupe placebo ont rapporté au moins 1 événement indésirable (EI). Aucun EI n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Les EI (toutes causes) les plus fréquents (≥ 10 %) dans le groupe évinacumab ont été les rhinopharyngites (15,9 %) et les syndromes grippaux (11,4 %). Cinq patients (11,4 %) du groupe évinacumab ont présenté un EI considéré comme lié au traitement. Parmi ces EI suspectés d'être liés au traitement par évinacumab, ceux qui ont été rapportés chez plus d'1 patient étaient des prurits au site d'administration et des rhinopharyngites (2 patients [4,5 %] chacun).

Deux EI graves ont été rapportés dans le groupe évinacumab et aucun dans le groupe placebo. Aucun de ces EI graves (cas de tentative de suicide et urosepsis) n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Phase en ouvert

Au cours de la phase en ouvert, 73,4 % des patients traités par évinacumab ont rapporté au moins 1 EI. Aucun EI n'a conduit à l'arrêt du traitement au cours de la période en ouvert (seul un cas de grossesse survenue au cours de l'étude a entraîné l'interruption de traitement).

Les EI les plus fréquents (≥ 5 %) ont été des rhinopharyngites (9,4 %) et des céphalées (9,4 %).

Quatre patients (6,3 %) ont présenté un EI considéré comme lié au traitement par évinacumab par les investigateurs, aucun de ces EI n'a été rapporté chez plus d'un patient.

Au total, 7 patients ont rapporté un EI grave. Il s'agissait d'EI cardiovasculaires en lien avec la maladie, non considérés comme liés au traitement par les investigateurs :

- deux cas d'angor,
- un cas d'insuffisance cardiaque congestive,
- un cas de maladie coronarienne,
- un cas de complication liée à une procédure cardiaque avec sténose aortique associé à un infarctus du myocarde,
- un cas de pyélonéphrite associé à une néphrocalcinose,
- un cas de resténose d'une artère coronaire.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

3.3.1.2 Données issues de l'étude OLE

Méthodologie

Il s'agit d'un étude de phase III, non comparative, multicentrique, en ouvert, au cours de laquelle tous les patients recevaient l'évinacumab et dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme de l'évinacumab 15 mg/kg IV administré toutes les 4 semaines chez les patients atteints d'HFHo.

Les résultats présentés ci-dessous sont issus d'une analyse intermédiaire avec une extraction de la base réalisée le 25 mai 2022 ; le recrutement est toujours en cours pour inclure des nouveaux patients.

Les patients pouvant être inclus dans cette étude sont :

- des patients ayant complété les 48 semaines de traitement de l'étude ELIPSE-HoFH ;
- des patients ayant complété l'étude de phase II CL-1331 ;
- des nouveaux patients, non issus d'une étude et atteints d'HFHo non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé avec ou sans aphérèse, naïfs de traitement par évinacumab.

Cette étude OLE comporte :

- une phase d'une durée maximale de 10 semaines permettant la stabilisation des traitements hypolipémiants des patients avant l'entrée dans l'étude (médicamenteux ou aphérèse), et/ou la confirmation du diagnostic d'HFHo via une analyse génétique ;
- une phase de sélection de 2 semaines ;
- une phase de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients recevaient l'évinacumab, en association au traitement hypolipémiant reçu au moment de l'inclusion avec ou sans aphérèse ;
- une phase de suivi post-traitement de 24 semaines.

Le critère de jugement principal était l'incidence et sévérité des événements indésirables (EI) et d'autres variables de tolérance au cours de la période de traitement en ouvert de l'étude OLE (population de tolérance).

À titre indicatif, les critères de jugement secondaires d'efficacité étaient :

- la variation (en % et en valeur absolue) des taux de LDL-c, ApoB, non-HDL-c, CT et triglycérides par rapport à l'inclusion (population de tolérance) ;
- l'immunogénicité évaluée par la détection d'anticorps anti-évinacumab et d'anticorps neutralisants.

Compte tenu de la nature exploratoire de ces données, les résultats d'efficacité sont purement descriptifs et aucune conclusion ne peut en être tirée (Cf Synthèse des données d'efficacité).

Résultats de tolérance

A la date de l'extraction de la base du 24/05/2022, 116 patients (dont 14 adolescents) ont été inclus : 46 nouveaux patients naïfs de traitement par évinacumab et 70 patients issus des études ELIPSE-HoFH (n=61) et CL-1331 (n=9). Tous les patients ont reçu au moins une dose d'évinacumab en ouvert dans le cadre de l'étude OLE avec une durée médiane de traitement d'environ 2 ans. Au total, 76 patients (65,5 %) avaient complété l'étude, 23 (19,8 %) étaient encore en cours de traitement et 17 (14,7 %) avaient arrêté le traitement. La durée médiane de traitement a été d'environ 2 ans. Le principal motif d'arrêt du traitement était la décision de l'investigateur (11 patients [9,5%]) du fait de la disponibilité de l'évinacumab par une autre voie d'administration (commercialisation dans le pays, ou possibilité d'usage compassionnel).

A la date de l'extraction de base, 79,3 % des patients (n=92/116) ont rapporté au moins 1 événement indésirable (EI). Les EI toutes causes les plus fréquents (rapportés chez au moins 10 % des patients) ont été des infections d'intensité légère (rhinopharyngites, infections à coronavirus) et des EI généraux tels que des céphalées, des syndromes grippaux, des arthralgies ou des nausées. Les EI de grade 3-4 rapportés ont été majoritairement des événements cardiaques (9/16 patients concernés), tous considérés comme liés à la pathologie sous-jacente par les investigateurs.

Au total, 20 EI ont été considérés comme liés au traitement par évinacumab par les investigateurs et ont concerné 10 patients (8,6 %) : il s'agissait majoritairement d'EI généraux (céphalées, asthénie) et de réactions au niveau du site d'administration.

En ce qui concerne les EI graves, 20,7 % des patients inclus (n=24/116) dont 1 adolescent ont rapporté au moins un EIG : il s'agissait majoritairement d'événements cardio-vasculaires (angor, valvulopathie aortique, coronaropathie ou douleur thoracique). L'ensemble des EIG ont été considérés comme non liés au traitement par évinacumab par les investigateurs.

En ce qui concerne les arrêts de traitement, 3 patients (2,6 %) ont rapporté un cas de céphalée d'intensité sévère et 2 cas de grossesses qui ont conduit à l'arrêt du traitement par évinacumab.

Enfin, 2 patients adultes (1,7 %) sont décédés au cours de l'étude : un cas d'infarctus du myocarde et un cas d'arrêt cardiaque, tous deux considérés comme non liés au traitement par évinacumab par les investigateurs.

Il est à noter qu'aucun cas d'anaphylaxie (EI d'intérêt) n'a été rapporté dans cette étude et que le profil de sécurité observé chez les 14 patients adolescents atteints d'HFHo âgés de 12 à 17 ans et traités par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines a été cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints d'HFHo.

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'EVKEEZA (évinacumab) (version 1.0, 20/05/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-foetale
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement Tolérance à long terme

3.3.3 Données issues du PSUR et du PBRER

Les données présentées correspondent aux données internationales de tolérance du crizotinib incluses dans le dernier rapport de sécurité soumis aux autorités (PSUR 2) couvrant la période du 12 août 2021 au 11 février 2022 et dans le dernier *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER 3) couvrant la période du 12 février 2022 au 11 août 2022.

D'après ces rapports, en date du 11 août 2022, l'exposition cumulative à l'évinacumab dans les essais cliniques ou les programmes d'accès compassionnel est estimée à 667 patients dans le monde.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période couverte par ces rapports.

3.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables survenant le plus fréquemment sont la rhinopharyngite (13,7 %), le syndrome grippal (7,7 %), les sensations vertigineuses (6,0 %), les dorsalgies (5,1 %) et les nausées (5,1 %). La réaction indésirable la plus grave est l'anaphylaxie (0,9 %).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé chez 13 patients adolescents atteints d'HFHo âgés de 12 à 17 ans et traités par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines était cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints d'HFHo. La sécurité d'évinacumab chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'a pas été établie (voir rubrique 5.1 [du RCP]). »

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

• Dans l'indication évaluée

Adulte et adolescents

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude PASS de phase IV « Evaluation of the long-Term Effects of Évinacumab Treatment in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) »	Étude de phase IV non interventionnelle de type PASS (Post-Authorization Safety Study) ayant essentiellement des objectifs d'évaluation de la tolérance d'EVKEEZA chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'HFHo	Soumission du protocole : 3 mois après l'obtention de l'AMM Rapports d'étude : soumis lors des réévaluations annuelles

La demande de l'EMA est de disposer de données :

- MACE ;
- sur le processus de formation de l'athérosclérose ;
- d'imagerie cardiovasculaire ;
- chez les femmes enceintes.

À noter que le registre REFERCHOL (REgistre Français de l'hyperCHOLestérolémie familiale) de la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NFSA), non sponsorisé par le laboratoire, recueille les données des patients atteints d'HFHo, dont ceux qui recevront EVKEEZA (évinacumab) après sa mise à disposition en France.

• Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
HFHo chez les enfants de 5 à 11 ans		
Étude CL17100	Étude de phase Ib/III, simple bras, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance de l'évinacumab chez des patients pédiatriques âgés de 5 à 11 ans. Cette étude était divisée en 3 phases : Phase 1b d'étude de dose, Phase 3 de 24 semaines et Phase 3 d'extension sur 48 semaines.	Date de fin de l'étude : 22 mai 2023
Hypertriglycéridémie sévère		
Étude CL-1522	Étude de phase II, randomisée en double aveugle, vs placebo, évaluant évinacumab administré par voie IV chez des patients présentant une hypertriglycéridémie à risque de pancréatite aiguë. Cette étude comportait 3 cohortes selon le type d'hypertriglycéridémie : Cohorte 1 : Syndrome de chylomicronémie familial ; Cohorte 2 : mutation « perte de fonction » hétérozygote des gènes de la voie du LPL ; Cohorte 3 : pas de mutation des gènes de la voie LPL ou génotype non connu.	Date de fin de l'étude estimée : octobre 2022

4. Discussion

Au total, EVKEEZA (évinacumab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans l'étude randomisée en double aveugle ELIPSE-HoFH, menée chez 65 patients adultes et adolescents (≥ 12 ans) atteints d'HFHo et dont le taux de LDL-c n'était pas contrôlé par un traitement hypolipémiant optimisé :

- sur la réduction du taux de LDL-c à 24 semaines (critère de jugement principal biologique),
- et sur la variation du taux d'ApoB, du non-HDL-c, du taux de cholestérol total, sur la proportion de patients avec une variation $\geq 30\%$ et $\geq 50\%$ du taux de LDL-c et sur la variation absolue du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (critères de jugement secondaires hiérarchisés).

Les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude d'extension en ouvert OLE, non comparative, multicentrique, qui a inclus des patients de l'étude de phase III ELIPSE-HoFH et de l'étude de phase II CL-133 ou des patients naïfs de traitement par évinacumab, ont suggéré une diminution des paramètres lipidiques dans la population de tolérance avec une durabilité et une stabilité des effets biologiques de l'évinacumab sur une durée moyenne de 24 mois.

La tolérance de l'évinacumab rapportée dans l'étude ELIPSE-HoFH et dans l'étude d'extension de sécurité OLE (durée médiane de traitement de 2 ans dans cette dernière étude) est jugée acceptable. Par ailleurs, le profil de sécurité observé chez les 14 patients adolescents atteints d'HFHo âgés de 12 à 17 ans et traités par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines a été cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints d'HFHo.

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le faible effectif des études cliniques du fait de la rareté de la maladie ;
- la population de l'étude ELIPSE-HoFH qui correspond à des patients relativement âgés au vu de l'évolution de la pathologie (âge médian de 41 ans), ayant majoritairement des antécédents de pathologies coronaires et étant traités par traitement hypocholestérolémiant en prévention secondaire, ce qui peut limiter l'extrapolation des données à la population cible de l'AMM ;
- l'absence, à ce jour, de données justifiant de l'efficacité de l'évinacumab en termes de morbi-mortalité (MACE) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ; à

noter toutefois que le taux de LDL-c est considéré comme un critère de jugement de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires^{12,13} ;

- le manque de données sur l'efficacité et la tolérance sur le long terme ;
- l'absence de comparaison directe par rapport aux autres hypolipémiants, notamment LOJUXTA (lomitapide) dans cette indication ;
- un profil de tolérance jugé acceptable mais avec des incertitudes concernant :
 - la réduction notable du taux de HDL-c à la semaine 24, qui reste toutefois dans des taux physiologiques, mais dont l'impact sur le transport inverse du cholestérol et donc sur l'athérosclérose et le risque de survenue d'événements cardiovasculaires reste incertain ;
 - le manque de données sur la réduction de l'athérosclérose (lésions vasculaires par imagerie du processus d'athérosclérose) ;
 - l'effet potentiellement néfaste sur le fœtus ; ainsi, il n'est pas recommandé d'utiliser l'évinacumab pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace ;
 - la survenue possible de cas d'anaphylaxie liés au traitement ;
 - des données robustes limitées chez les adolescents âgés de plus de 12 ans ; bien qu'aucun ajustement posologique ne soit requis selon le RCP pour les enfants âgés de 12 à 17 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, un effet de l'évinacumab est attendu sur le taux de LDL-C, critère biologique, néanmoins, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie reste à démontrer au regard du caractère lentement évolutif de la maladie et de la rareté de la maladie.

En conséquence, EVKEEZA (évinacumab) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical insuffisamment couvert identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante car l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie très rare, héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c qui engendre à moyen ou long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires et de décès.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité LOJUXTA (lomitapide), indiquée uniquement chez l'adulte et disponible actuellement en France, dispose de données de tolérance suggérant une perte de chance pour le patient, avec notamment des troubles gastro-intestinaux et des effets indésirables graves hépatiques

¹² Baigent C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. The Lancet 2005;366:1267–78 doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1; PMID:1621459.

¹³ Ference BA, , et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. PMID: 28444290; PMCID: PMC5837225.

connus, au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

En ce qui concerne la population des adolescents, il n'existe pas de traitement approprié.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée et que la maladie est grave, rare et invalidante.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie homozygote familiale, en réduisant le cholestérol LDL (LDL-c) indépendamment de la présence du récepteur des LDL (LDLR) et en favorisant le traitement des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et la clairance des restes de VLDL en amont de la formation des LDL par un mécanisme dépendant de la lipase endothéliale ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- il comble un besoin insuffisamment couvert par les thérapies hypolipémiantes pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant une hypercholestérolémie homozygote familiale, en particulier ceux avec une mutation « null/null » ou « négative/négative ».

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce d'EVKEEZA (évinacumab) dans l'indication « en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

- La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de **12** mois.