



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juin 2023

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen post-AMM première demande : EVKEEZA (evinacumab) (CT AP-215) ULTRAGENYX FRANCE SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à l'accès précoce. Du coup, il y a une contribution avec présence de l'association et on va commencer par eux.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Ribes qui représente ANETH.F. On va d'abord présenter le dossier par notre chef de projet. Ensuite, on vous écoutera pour cinq minutes à peu près et il y aura peut-être des questions à la suite de votre présentation.

Une chef de projet pour la HAS.- Vous examinez cette fois-ci la demande d'accès précoce post-AMM pour la spécialité EVKEEZA, l'évinacumab, 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. J'ai déjà exposé le contexte précédemment. Cette demande d'accès précoce post-AMM porte sur l'indication de l'AMM à savoir en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de base densité pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. L'AMM de cette spécialité a été obtenue en juin 2021 sous circonstances exceptionnelles dans l'attente des résultats de l'étude PASS demandée par l'EMA.

Lors du premier examen de la demande d'inscription en octobre 2022, vous avez octroyé à cette spécialité dans l'indication de l'AMM, un SMR important et une ASMR mineure de niveau IV.

Les revendications du laboratoire dans l'indication de l'AMM pour cet accès précoce pour cette AMM sont les suivantes : Ils revendiquent remplir les quatre critères de l'accès précoce, à savoir maladie grave rare et invalidante, pas de traitement approprié, une mise en œuvre non différée du traitement et un médicament présumé innovant.

En termes de données disponibles, ce sont les données que vous avez déjà évaluées précédemment pour la réévaluation, mais également pour le premier examen, à savoir l'étude pivot ELIPSE, étude de phase III de supériorité multicentrique randomisée qui a démontré chez les patients de plus de 12 ans et chez les adultes, avec un diagnostic clinique d'hypercholestérolémie familiale homozygote, une différence statistiquement significative de réduction du taux de cholestérol LDL de 49 % par rapport au placebo et une réduction statistiquement significative sur d'autres paramètres lipidiques dans les critères secondaires hiérarchisés.

Dans la qualité de vie, les résultats étaient exploratoires et en termes de tolérance, un profil plutôt favorable avec essentiellement, comme effets indésirables considérés comme liés aux produits, des infections ORL d'intensité légère, des syndromes grippaux et des événements cardiovasculaires qui, selon les investigateurs, étaient plutôt liés à la progression de la maladie.

La deuxième donnée sur laquelle reposait ce dossier d'accès précoce, ce sont les résultats

d'une analyse intermédiaire de mai 2022 de l'étude d'extension OLE, une étude de tolérance qui évalue à plus long terme la sécurité de l'évinacumab chez les patients de l'étude ELIPSE, de l'étude pivot, mais également de l'étude de phase II et chez les patients naïfs de traitement par évinacumab avec un profil de tolérance cohérent avec celui de l'étude pivot, jugé acceptable, et des résultats d'efficacité qui suggèrent une durabilité et une stabilité de l'effet biologique de l'évinacumab.

En termes de plan de développement, l'étude PASS est en cours. Il s'agit d'une étude demandée par l'EMA, étude de phase IV non interventionnelle qui évaluera essentiellement la tolérance à long terme de l'EVKEEZA chez les patients adolescents et adultes. Il y a également une étude pédiatrique chez les enfants, étude de type phase I-B3 mono-bras chez les patients pédiatriques âgés de 5 à 11 ans. Elle est déjà largement en cours puisqu'elle est censée être terminée depuis fin mai 2023.

Au total, chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, EVKEEZA a démontré :

- une supériorité par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDLC à 24 semaines, qui est un critère de jugement biologique ;
- un profil de tolérance jugé acceptable sur un suivi médian de 24 mois, la portée des résultats est limitée néanmoins par le faible effectif des études cliniques qu'on peut lier à la rareté de la maladie ;
- l'absence de données qui justifient l'efficacité de l'évinacumab sur des critères de morbi-mortalité ;
- un manque de données sur l'efficacité et la tolérance sur le long terme, notamment chez les adolescents ;
- une absence de comparaison directe dans cette indication.

On pourrait noter par exemple quelle est la place par rapport à LOJUXTA, lomitapide, actuellement disponible en France. Il est peu utilisé et a une tolérance hépatique assez médiocre, mais est-ce qu'on peut le considérer ou non comme un traitement approprié uniquement chez l'adulte puisqu'il est indiqué uniquement chez l'adulte et pas chez l'adolescent.

Sur ce dossier, nous avons comme expert le Professeur Daubert et le Professeur Mercier. Nous allons également procéder à l'audition de l'association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale lipoprotéine A. Merci.

M. RIBES.- Bonjour à tous. Je suis Lionel Ribes, Président de l'association ANHET.F. C'est une association sur l'hypercholestérolémie familiale. On est affilié à l'Alliance des Maladies Rares.

En tant qu'association, on a voulu répondre à cet accès précoce. L'association considère qu'il

Il y a un besoin non couvert pour les patients homozygotes. C'est une maladie sévère, très sévère et rare. Je crois qu'il faut comparer l'évinacumab au LOJUXTA. Les patients homozygotes sont sous aphérèse et statine. Le LOJUXTA est le premier traitement de référence qui a permis de sortir certains patients homozygotes d'aphérèse ou de les réduire au prix de pas mal d'effets secondaires au niveau gastrique et un gros suivi sur le plan hépatique. Ce matin, à la Conception à Marseille, j'en discutais avec les professeurs. À chaque fois qu'ils mettent un patient sous LOJUXTA, il faut qu'ils soient très vigilants sur le plan hépatique. Il y a toujours une surveillance, être sûr qu'il n'y ait pas de stéatose. Il y a des patients homozygotes qui ne supportent pas ce traitement ou qui n'ont pas ce traitement et qui restent en aphérèse.

L'évinacumab, sur Marseille, plusieurs patients y ont eu accès dans le cadre de l'accès précoce. Il y a une très bonne tolérance, déjà de bons résultats sur le plan du LDLC, une baisse assez importante, une meilleure condition de vie du fait de très peu d'effets secondaires et un suivi beaucoup moins important en termes de contrôle des paramètres neurologiques. Je ne parle pas des ajouts de vitamines d'oméga 3 que nécessite le LOJUXTA.

Pour nous, pour les patients et pour les professeurs avec qui j'ai pu échanger, l'évinacumab est un nouveau traitement de référence dans la question des patients homozygotes qui a permis à certaines patientes de sortir de l'aphérèse, voire de diminuer l'aphérèse qui est déjà énorme. Je rappelle que l'aphérèse est une épuration du sang qui demande une demi-journée avec une fatigue importante et qu'il y a très peu de centres en France. Souvent, les médecins réfléchissent à deux fois avant de mettre le patient sous LOJUXTA.

De ce fait, dans les centres hospitaliers, beaucoup d'homozygotes sont en attente d'un traitement avec beaucoup moins d'effets secondaires que semble remplir l'évinacumab. Voilà ce que l'on peut voir du côté associatif, sans compter avec le LOJUXTA, une surveillance des transaminases. À chaque fois que le traitement est augmenté, les professeurs sont obligés de faire très attention, ce que l'on n'a pas rencontré sur la question de l'évinacumab. C'est vrai qu'il y a peu de patients qui l'ont puisque c'est une maladie rare, mais pour l'instant, tous les paramètres sont plutôt très bons par rapport à ce traitement.

Le bémol est sur la question d'un traitement injectable par perfusion. J'ai pu rencontrer un patient qui était un peu las de ce mode de traitement, surtout sur des patients qui ont été sous aphérèse pendant très longtemps. Il n'y a pas trop de choix pour l'instant. C'est vrai que le LOJUXTA, (inaudible son 5, 00'57'57), mais il a une vraie plus-value, même si (inaudible son 5, 00'57'07).

L'évinacumab peut être comparé seulement au LOJUXTA puisque tout ce qui est statine, même s'il en faut, c'est important, c'est le traitement de base, cela n'a pas d'effet suffisant pour les homozygotes vu leur taux très haut de LDL. On peut comparer l'évinacumab seulement au LOJUXTA.

Je peux répondre à vos questions si vous avez besoin. Il y a une vraie plus-value pour ce traitement. Voilà ce que l'on peut percevoir aujourd'hui.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Est-ce que vous avez des questions ? J'en ai une petite, juste par curiosité. Dans votre association, vous avez combien de patients avec une forme

familiale homozygote ?

M. RIBES.- On ne les compte pas. Lorsque les personnes adhèrent, on ne demande pas s'ils sont homozygotes ou hétérozygotes. Je sais que j'ai des patients homozygotes, mais je ne pourrais pas vous dire. Je peux rencontrer des patients homozygotes. J'en ai rencontré pendant un moment, des patients homozygotes, puisque j'ai un conventionnement avec l'AP-HM. J'allais dans un service d'aphérèse. Actuellement, je continue à en rencontrer puisque je suis moi-même en protocole d'essai pour une hypercholestérolémie hétérozygote. Sur mes protocoles d'essai, j'en rencontre également.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Merci, Monsieur, pour votre témoignage. Vous nous parlez de la lourdeur de l'évaluation d'une éventuelle stéatose hépatique. À ma connaissance, c'est une échographie hépatique qui est réalisée. À quelle fréquence ?

M. RIBES.- Je crois que c'est tous les ans. Ce matin, j'en discutais avec le Professeur Vallerio de la Conception et il me disait que c'était une fois par an et une surveillance transaminase également. La lourdeur, c'est plus au niveau des effets secondaires. Je crois qu'il y a des patients qui peuvent expliquer des douleurs gastriques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a pas d'autres questions, ni commentaires. Je vous remercie beaucoup pour votre contribution. Merci et bonne fin de journée.

On continue en reprenant avec nos experts sur l'angle de l'accès précoce.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Est-ce que vous avez entendu comme moi qu'il a dit qu'il bénéficiait d'un accès précoce ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, il s'est trompé. Il n'a pas d'accès précoce.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- On pourrait considérer qu'il y a un effet tropisme marseillais.

M. le P^r COCHAT, Président.- Embrayons sur la suite, les experts s'il vous plaît.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Je crois qu'on ne va pas disserter très longtemps. Sur le premier item, je ne crois pas que ce soit la peine de développer. On a vu que c'était ultra-rare et éventuellement invalidant avec des accidents cardiovasculaires. C'est le deuxième point qui pose question, pas de traitement approprié dans l'indication. Monsieur nous a rappelé que le LOJUXTA était disponible actuellement en France. L'autre inhibiteur de MPP a été retiré du marché du fait de l'hépatotoxicité. Le LOJUXTA a un mécanisme d'action complètement différent de EVKEEZA parce qu'il affiche une bonne synthèse des lipides au niveau du foie. Il a été évalué dans une étude en ouvert mono-bras, donc dans des études beaucoup moins solides que l'étude ELIPSE pour EVKEEZA. Il avait montré une réduction moyenne de 40 % du LDLc, donc un peu moins que EVKEEZA puisqu'on est aux alentours de 50 %.

Il y a le niveau de preuve qui n'est pas le même et il y a ce problème des effets secondaires et de l'hépatotoxicité potentielle. C'est un effet de classe parce que j'ai rappelé, l'autre inhibiteur

de MTP a été retiré du fait de son hépatotoxicité. C'est un problème. C'est apparemment pour cette raison qu'il est aussi peu prescrit en France, par crainte de cette hépatotoxicité. Ce n'est pas exactement la même chose que EVKEEZA. C'est un traitement approprié puisqu'il est disponible dans cette indication, mais il a des contraintes particulières. En plus, EVKEEZA a démontré une efficacité et une tolérance dans le temps, ce qui n'avait pas été démontré pour le LOJUXTA.

Pour moi, il n'y avait pas de problème. Je pensais que EVKEEZA n'avait pas de comparateur dans la pharmacopée actuelle. La mise en œuvre du traitement peut être différée. La stratégie actuelle, en l'absence de médicaments individuellement efficaces, c'est de les empiler les uns après les autres, d'abord les statines, puis les IMID, puis le REPATHA. Si cela ne marche pas, à ce moment-là, on essaie de trouver des médicaments de troisième ligne beaucoup plus efficaces. Le choix sera le LOJUXTA, soit l'EVKEEZA dans la situation actuelle. Je pense que chez les patients qui sont concernés et qui nécessitent l'adjonction d'un médicament supplémentaire qu'on peut qualifier de troisième ligne, à ce moment-là, la mise en place ne doit pas être différée. Je ne vois pas pourquoi il faudrait la différer.

Quant au médicament présumé innovant, le mécanisme d'action est totalement original. C'est un médicament qui agit sur la voie de la lipolyse, alors que les autres qui ne passaient pas par la voie des LDL étaient actifs sur la synthèse éstatique, ce qui explique peut-être leur hépatotoxicité. Le plan de développement de EVKEEZA a été, à mon avis, bien meilleur à celui de LOJUXTA avec une étude de phase III en double aveugle contre placebo. Cette étude de suivi qui a des limites, mais qui a le mérite d'exister, était une étude contrôlée. Personnellement, je répondrai oui à ces quatre critères, sachant que le deuxième pose question. Ces patients ont réellement besoin actuellement d'un médicament de troisième ligne très actif et bien toléré, ce qui ne me semble pas être le cas de LOJUXTA.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je voudrais te requestionner sur cette notion de traitement approprié. J'ai bien compris que cette stratégie de l'empilement est tout à fait logique. En plus, on empile des médicaments dont le mode d'action n'est pas le même, donc c'est cohérent. Si j'ai bien compris l'ordre précis de l'empilement, il est clair en début d'empilement, mais il l'est beaucoup moins après. De ce fait-là, est-ce que tu considères que réellement, il y a un comparateur cliniquement pertinent pour EVKEEZA ? Oui, on pourrait dire que c'est le LOJUXTA. Est-ce que tu considères, mais j'ai bien compris que non et je suis d'accord si l'on admet cet empilement, qu'il n'y a pas de traitement approprié puisque sur la strate de l'empilement, par définition, si on empile, c'est qu'il n'y a pas de traitement approprié ? C'est relativement clair pour moi pour le traitement approprié, cela l'est moins pour le CCP.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- La stratégie jusqu'alors recommandée dans les recommandations internationales, c'est cette stratégie d'empilement qui a indiscutablement des limites. Jusqu'à l'arrivée de ces nouveaux médicaments, LOJUXTA et EVKEEZA, c'étaient des statines et ézetimibe. On introduisait ensuite un inhibiteur de PCSK9, mais on avait aussi des limites chez les patients qui ont une mutation biallélique. Si cela ne marche pas ou s'il y a des intolérances, on passait à ce moment-là à l'aphérèse avec toutes ses limites en termes de contraintes pour le patient et aussi de coût, parce que le coût est assez considérable, ne serait-ce qu'en transport. Dans ma région, dans l'Ouest, le seul centre autorisé, c'est Rennes, ce qui

fait que les patients de Brest doivent faire 250 km pour avoir leur aphérèse à Rennes toutes les semaines. Les coûts de transport sont assez considérables. Si on peut éviter l'aphérèse, c'est beaucoup mieux. Là-dessus arrivent ces nouveaux médicaments, mais qui ont été testés tous en atone de la polythérapie standard.

M. le P^r COCHAT, Président.- Don ce n'est pas un CCP.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Pour moi, ce n'est pas un CCP.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je vous alerte juste le fait qu'on l'a considéré comme un CCP dans votre avis de la semaine dernière.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe est en train de dire que l'on peut changer d'avis parce que l'an passé, on avait considéré que cela pouvait être un CCP. Je pense, au contraire, qu'il ne faut pas changer d'avis. Cela paraît difficile.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Nous avons considéré que c'était un CCP.

M. le P^r COCHAT, Président.- On avait considéré que c'était un CPP, mais ce n'est pas pour autant que c'est un traitement approprié.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est ce que je voulais dire. Il se situe au même niveau de discussion, donc c'est un comparateur cliniquement pertinent. Par contre, cela va dépendre si on considère, en raison de ses effets indésirables, que l'autre médicament, alors qu'il n'y a pas eu de comparaison, est mieux toléré, par conséquent avec un développement plus important. Donc il n'y a pas de traitement approprié, comme il n'y a pas eu de comparaison directe non plus. Les histoires qu'on nous a racontées vis-à-vis du risque hépatique, de la qualité de vie, c'est encore de la présomption.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Pour ne pas être incohérent avec ce qu'on avait dit, il est understandable que c'est un CCP, si vous êtes d'accord. C'est très discutable. Je suis d'accord que c'est discutable. Je pense que cette année, en tout cas, je ne l'aurais pas mis comme CCP, mais ce n'est pas un traitement approprié.

Ilhem.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Par rapport à l'ézétimibe et LOJUXTA, c'est à peu près la même ligne de stratégie et les études. Le LOJUXTA a été commercialisé au mois de novembre. Est-ce qu'une étude comparative aurait pu être faite par rapport au LOJUXTA pour étayer ? On a l'impression, à vous entendre, que ce traitement serait mieux, mais au final, on ne sait pas vraiment si cette étude avait pu être faite. Au final, selon la doctrine, j'ai l'impression qu'il répondrait aux critères du traitement approprié. Est-ce que la perte de chance est étayée de traiter le patient par LOJUXTA plus que par EVKEEZA ?

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Je ne peux pas répondre à votre question. Il n'y a pas eu d'étude comparative, c'est ce que je peux vous dire. Ceci dit, les données des études individuelles sont favorables à EVKEEZA, même s'il n'y a pas eu de comparaison directe, sachant que les études n'étaient pas de même nature. Pour le LOJUXTA, c'était une étude ouverte mono-bras, alors que l'EVKEEZA a réalisé une vraie étude de phase III comparative en

double aveugle. C'est quand même beaucoup plus solide le dossier EVKEEZA que le LOJUXTA.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sophie va rappeler la définition d'un CCP.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Je vous rappelle que dans la doctrine, un comparateur cliniquement pertinent, cela peut être un médicament avec ou sans lien avec le dispositif médical. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je trouve que c'est assez large, je suis désolé. Même patient, oui, même niveau de la stratégie thérapeutique, oui et non. Si on suit cette stratégie d'empilement, on peut très bien considérer que la couche n'est pas la même. C'est discutable. Est-ce qu'on peut empêcher une couche par l'autre ? La question est là. Si la réponse est oui, c'est un CCP. Si la réponse est non, ce n'est pas un CCP. Cela ne change pas trop le problème parce que là où on doit se positionner, c'est sur le traitement approprié. Or, je crois qu'on est tous d'accord pour dire qu'il n'y a pas de traitement approprié.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est une notion importante, cette notion de comparateur cliniquement pertinent. Avec cette définition, il n'y a pas trop de doute sur le fait que le LOJUXTA en est un. Toute la question porte sur le traitement approprié.

Une chef de projet pour la HAS.- C'est une question qui avait déjà été fortement discutée la première fois parce qu'on n'avait pas su placer l'un par rapport à l'autre. Dans ce cas-là, on dit qu'en l'absence de comparaison de l'un par rapport à l'autre, l'EVKEEZA ne peut pas être placé par rapport à LOJUXTA. On l'avait mis au début, mais on l'a enlevé de l'avis. On en est là. On n'a pas pu placer l'un par rapport à l'autre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Restons-en là. C'est cohérent. C'est un CCP, mais ce n'est pas un traitement approprié. Sur cette base, je vous propose de voter dans sa globalité l'accès précoce et on reviendra dessus si vous êtes défavorables.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- 22 votants, 20 voix pour, 2 abstentions. C'est un avis favorable.