



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juin 2023

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen Réévaluation SMR et ASMR : EVKEEZA 150 mg/ml (CT-20205)
ULTRAGENYX FRANCE SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On reprend avec EVKEEZA. On doit d'abord faire la réévaluation, puis on fait l'accès précoce. La chef de projet va nous présenter la réévaluation. Jean-Claude et Jean-Christophe sont les rapporteurs. Nous avons la contribution d'une association pour la réévaluation et nous aurons l'audition de l'association de patients pour l'accès précoce.

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

Une chef de projet pour la HAS.- Nous voyons la réévaluation avant la demande d'accès précoce post-AMM, de la spécialité EVKEEZA, l'évinacumab, 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Pour rappel, l'évinacumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie spécifiquement à l'angiopoïétine like 3 qui est une protéine. Il inhibe cette protéine qui est impliquée dans le métabolisme des lipides, entraînant un abaissement du taux de triglycérides et du taux de cholestérol LDL et HDL. La liste concernée, c'est la liste des spécialités agréées aux collectivités uniquement dans l'indication suivante : En complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Cette spécialité a obtenu une AMM en juin 2021 selon une procédure centralisée, mais sous circonstances exceptionnelles, délivrée dans l'attente de résultats d'une étude PASS, étude essentiellement axée sur la tolérance. Dans votre avis du 19 octobre 2022, vous avez octroyé à cette spécialité dans cette indication un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu mineur de niveau IV dans la stratégie de prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

Les revendications du laboratoire pour cette demande de réévaluation sont un SMR important, c'est inchange. Ils revendiquent une ASMR III et pas d'ISP.

En octobre dernier, vous avez évalué cette spécialité. Les données reposaient sur une étude pivot de phase III, l'étude ELIPSE, randomisée en double aveugle multicentrique qui a démontré la supériorité par rapport au placebo, notamment sur la réduction du taux de LDL cholestérol à 24 semaines. Je laisserai nos experts revenir sur les résultats de cette étude. Vous avez octroyé un SMR important et une ASMR IV. La place dans la stratégie thérapeutique était la suivante : Il s'agissait d'un traitement de dernière intention en association à un traitement oral hypolipémiant bien conduit à base de statine, d'ézétimibe et un inhibiteur PCSK9 (evolocumab), avec ou sans aphérèse des LDL.

Compte tenu des incertitudes qui persistent, notamment liées au nouveau mécanisme d'action, la commission a souhaité être destinataire des résultats de l'étude PASS demandée par l'EMA.

Les nouvelles données disponibles pour cette demande de réévaluation sont basées sur une analyse intermédiaire plus récente par rapport à celle que vous avez évaluée en octobre 2022.

Il s'agit de l'étude d'extension OLE, étude de phase III non comparative multicentrique en ouvert, une étude de tolérance au cours de laquelle les patients recevaient l'évinacumab. Il y a eu 116 patients inclus à la date d'extraction du 25 mai 2022, dont 70 patients provenant de l'étude ELIPSE, l'étude pivot, et 14 adolescents. Les critères d'inclusion étaient des patients qui ont complété l'étude pivot ou qui avaient complété l'étude de phase II et des nouveaux patients naïfs de traitement par évinacumab.

Nos experts reviendront également dessus. En synthèse, en termes de tolérance, les résultats étaient cohérents avec l'étude pivot, avec un profil de tolérance jugé acceptable. En termes d'efficacité, il s'agissait des critères secondaires exploratoires. Les premiers résultats suggèrent une diminution des paramètres lipidiques dans cette population de tolérance avec une durabilité et une stabilité de l'effet biologique de l'évinacumab sur une durée médiane de traitement de 24 mois.

En synthèse, chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, EVKEEZA a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDLc à 24 semaines, un critère jugement de principal biologique considéré par nos experts comme un critère de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires. Cette étude avait également montré un profil de tolérance jugé acceptable.

Les nouvelles données sont les résultats d'une nouvelle analyse intermédiaire de l'étude de tolérance en ouvert, qui montrent un profil de tolérance acceptable pour l'évinacumab sur une durée médiane de traitement de deux ans, un profil de sécurité chez les adolescents cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes et des résultats qui suggèrent une diminution des paramètres lipidiques et une durabilité des stabilités des effets biologiques de l'évinacumab.

Je laisse la parole à nos experts, au Professeur Daubert et au Professeur Mercier, que je remercie d'avoir réalisé cette expertise. Merci.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Merci. Comme l'a dit Jean-Christophe ce matin, nous sommes parfaitement en phase sur ce dossier, ce qui fait que nous vous présentons un diaporama commun. Je commence, puis Jean-Christophe prendra la suite.

Quelques mots de rappel sur la maladie. L'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie génétique très rare et grave. Le diagnostic repose sur des critères simples : un taux de LDL cholestérol extrêmement élevé, +5 gr/l avant traitement, et d'autre part, la preuve génétique avec la présence soit de deux allèles mutantes sur le même gène, habituellement LDLR, soit une double mutation composite. Ainsi définie, l'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie très rare, avec une prévalence antérieurement estimée à 1/1 000 000 d'habitants et qui a été récemment réévaluée entre 1/200 000 et 1/300 000. On est dans une pathologie très rare.

La charge en LDL cholestérol provoque une athérosclérose sévère et extensive qui va toucher en premier lieu la racine de l'aorte, en particulier les coronaires et la valve aortique. Avant l'ère des traitements hypocholestérolémiants efficace, l'âge médian du premier événement cardiovasculaire majeur était estimé à environ 20 ans et le décès avant 30 ans était la règle. Aujourd'hui, les traitements disponibles ont amélioré le pronostic. Dans le vaste registre

international récemment publié dans le Lancet, l'âge médian du MES a été reculé à 32 ans. Il y a eu des progrès incontestables, mais ils demeurent insuffisants.

Parmi les facteurs pronostics les mieux identifiés, vient en premier lieu le taux de LDL cholestérol avant traitement, puis la précocité de mise en route du traitement, le taux de LDL cholestérol sous traitement et l'existence d'autres facteurs de risque majeur associé, mais ils sont rares chez l'enfant. Le graphe de droite est tiré de ce registre international dont je parlais à l'instant. Il illustre l'influence du taux de LDL cholestérol basal. Les patients ont été classés en trois terciles égaux en nombre : les patients avec les taux les plus élevés sont en vert, les taux les moins élevés en bleu et les taux intermédiaires en rose.

Ces données montrent, comme attendu, que plus le LDL cholestérol basale est élevée, plus l'âge de survenue du premier MES, presque toujours un événement coronarien, est jeune. La conclusion de la publication du Lancet a rejoint les recommandations internationales est inscrite en bas de la page. Cette maladie requiert un diagnostic aussi précoce que possible, avec initiation du traitement dès la première décennie, une stratégie intensive associant trois médicaments hypocholestérolémiants ou plus doit être considérée comme le standard of care pour atteindre les objectifs souhaités.

En pratique, l'objectif recommandé dans des recommandations internationales est basé sur le taux de LDLc. En prévention primaire, il est recommandé de l'abaisser en dessous de 1,35 gr/L chez l'enfant et en dessous de 1 gr/L chez l'adulte. En prévention secondaire, l'objectif est actuellement de 0,7 gr/L, quel que soit l'âge.

Sur le tableau affiché, figurent, en dehors des règles d'alimentation, les ressources qui sont actuellement disponibles ou qui étaient disponibles avant EVKEEZA :

- Les statines de troisième génération, si possible à forte posologie, sont recommandées en première ligne, associées le plus souvent à l'ézétimibe qui apporte un petit supplément d'efficacité, 10 ou 15 % en plus.
- Ceci dit, les statines sont loin d'avoir l'efficacité que l'on leur connaît dans les formes hétérozygotes ou dans les hypercholestérolémies non génétiques puisque la réduction moyenne médiane n'est que de 20 %, sachant que l'on parle de valeurs basales beaucoup plus élevées dans les hypercholestérolémies homozygotes.

En cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante, il est recommandé d'introduire un inhibiteur de PCSK9, en l'occurrence le REPETHA qui est le seul à avoir une AMM dans cette indication. Mais là encore, en l'absence de récepteur LDLR actif, l'efficacité des anti-PCSK9 est modeste, 20 % en moyenne, variable selon les mutations en cause.

Il existe un besoin d'autres médicaments plus puissant et dont le mécanisme d'action ne passe pas par les récepteurs LDLR. Avant EVKEEZA, deux autres médicaments inhibiteurs de la MTP ont été développés, agissant tous deux sur la voie de synthèse hépatique des lipides :

- le mipomersen a été retiré du marché en 2021 du fait de son hépatotoxicité ;

- le lomitapide, LOJUXTA, est disponible en France, mais avec un warning non levé pour hépatotoxicité.

Concernant LOJUXTA, dans une étude de phase III non comparative mono-bras, il avait été montré une réduction moyenne de 40 % du LDL cholestérol. Ce médicament, du fait du warning sur l'hépatotoxicité, est très peu utilisé en France.

Enfin, si les médicaments échouent, il reste le recours à la LDL aphérèse, traitement très efficace, mais extrêmement contraignant et coûteux.

EVKEEZA, le médicament du jour, l'évinacumab, est un anticorps monoclonal dirigé contre une protéine. Il agit non pas sur la voie de synthèse hépatique, mais de façon tout à fait originale sur la voie de dégradation des lipides, donc sur la voie de la lipolyse. C'est le seul médicament hypocholestérolémiant à agir par un mécanisme de ce type.

Dans les études de phase I et II, il a démontré deux effets majeurs sur les lipides circulants, d'une part un effet hypotriglycéridémiant très puissant, qui fait l'objet d'un autre essai de phase III en cours, et d'autre part, un effet hypocholestérolémiant tout aussi puissant.

C'est cet essai qui avait été testé chez des patients avec FHh en atone d'une polythérapie standard optimisée. L'étude ELIPSE, qui est l'étude pivot pour ce médicament, avait comparé l'évinacumab et placebo sur une durée de 24 semaines. Je me limiterai à rappeler, puisqu'on l'avait vu en détail en octobre, les résultats sur les critères primaires qui étaient, comme dans tous les essais chez ces patients, la variation de LDLc entre l'inclusion et la 24^e semaine. Une réduction très importante, avec une médiane de 47 %, du LDL cholestérol avait été documentée et est maintenant remarquablement stable à la S24.

Fait intéressant, l'efficacité biologique était homogène, quelle que soit la mutation génétique en cause. Elle était particulièrement importante avec une différence interbras proche de 60 % chez les patients avec mutation biallélique sur LDLR, ceux qui sont peu sensibles aux autres médicaments, en particulier aux fibrates et aux inhibiteurs de PCSK9. Enfin, j'ajouterai que des résultats exploratoires, par survenant une case trop loin dans la hiérarchie des critères secondaires, suggéreraient une diminution des besoins de l'APHPS.

Voilà ce que nous souhaitions rappeler sur la maladie et les stratégies thérapeutiques. Je rappellerai qu'en octobre dernier, il y avait un consensus sur :

- le besoin médical imparfaitement couvert ;
- l'originalité du médicament qui agissait par une voie totalement différente de ses prédécesseurs ;
- l'efficacité biologique remarquable avec une baisse de LDLc qui n'avait jamais été observée antérieurement.

Les points de discussion portaient sur l'efficacité clinique non démontrée, mais s'agissant d'une maladie très rare et d'événements cliniques qui sont heureusement moins précoces

aujourd'hui, il ne semble pas très réaliste d'attendre un essai de morbi-mortalité avec ce médicament comme avec les autres. Nous n'en avons malheureusement jamais eu, et je pense qu'il sera très difficile d'obtenir des essais de morbi-mortalité dans cette population, dans l'hypercholestérolémie homozygote.

Le LDLC est un critère de substitution qui apparaît étroitement corrélé avec le risque clinique, ce qui fait que les données dont on dispose actuellement semblent méthodologiquement acceptables. Nous avons aussi discuté de la tolérance. Elle semblait satisfaisante, en particulier sur le plan hépatique, mais dans les limites d'un suivi court. La commission avait souhaité disposer de données sur un suivi beaucoup plus long.

Enfin, l'AMM autorisait l'utilisation chez les enfants de plus de 12 ans, mais quand on regardait les données d'ELIPSE, il n'y avait que deux adolescents inclus dans l'étude, ce qui ne permettait pas des conclusions correctes.

Vous vous rappelez que le laboratoire avait demandé à l'époque une ASMR III. Les deux rapporteurs jugeraient que cette demande était raisonnable. Le vote avait été partagé puisqu'il y avait 10 voix pour une ASMR III. Finalement, c'est la voix du Président, qui avait voté une ASMR IV, qui avait fait la différence.

Jean-Christophe va aller au-delà sur les motifs de la réévaluation.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT. - L'étude qui a été versée au dossier s'appelle *Open Label Extension* ou OLE. Elle cumule les patients qui sont rentrés en double aveugle dans l'étude ELIPSE, puis la phase en ouvert qui allait de S24 à S48, puis on a intégré 9 autres patients d'une phase preuve de concept ouvert par l'évinumab, ce qui fait un total de 64 patients dont 42 étaient issus des études ELIPSE-HO et 22 nouveaux patients.

À la date d'extraction du 25 mai 2022, c'est dommage que cette commission siège aujourd'hui puisque la clôture de l'étude est prévue le 31 mai 2023. Cela aurait été mieux d'avoir l'ensemble de l'étude plutôt qu'une extraction probablement quasi-complète. Cette fois-ci, il y a 116 patients, dont 14 adolescents, ce qui permet de répondre à des interrogations de la commission.

Ce que l'on peut dire en résumé, c'est qu'une diminution rapide dès la huitième semaine est maintenue jusqu'à 120 semaines du taux de LDL cholestérol, environ 50 % de la valeur d'inclusion. Vous vous souvenez du diagramme que l'on a vu jusqu'à l'instant. C'est la prolongation de cet effet. Il y a par ailleurs une diminution des autres paramètres lipidiques (ApoB, cholestérol total et non-HDL-c) et surtout, la bonne tolérance est confirmée. Par conséquent, compte tenu de la corrélation démontrée entre la réduction du LDL cholestérol et la diminution du risque cardiovasculaire que l'on ne peut démontrer qu'avec un temps beaucoup plus long, il nous semblait légitime que la demande d'une ASMR semblait parfaitement justifiée.

Au total, bien que non comparative, l'étude OLE apporte des informations utiles sur plusieurs points soulevés par la commission lors de l'évaluation initiale d'EVKEEZA :

- la tolérance est satisfaisante ;

- l'efficacité biologique est remarquable, en tout cas chez les adolescents étudiés ;
- la diminution du LDL cholestérol est encore plus importante sur cette petite cohorte de 14 adolescents par rapport à la cohorte globale.
- dans l'ensemble de la population, la tolérance à 24 mois est globalement conforme à celle attendue dans l'étude pivot ELIPSE ;
- les événements indésirables graves sont majoritairement des événements cardiovasculaires qui sont plus probablement liés à l'histoire naturelle de la maladie.
- la durabilité et la stabilité des effets biologiques sont confirmées sur une durée moyenne de 24 mois ;
- leur intensité surpasse ce qui avait été observé avec tous les autres médicaments validés.

Il y a quelques questions qui ne sont pas résolues :

- Les données rapportées ne renseignent pas sur l'éventuelle diminution du besoin de LDL aphérèse. Un papier que tu m'as envoyé, publié dans *Pharmaceuticals* en 2022 sur une toute petite cohorte de six ou sept patients, montre que l'évinacumab arrive à se passer de LDL aphérèse.
- L'efficacité clinique sur la prévention des événements cardiovasculaires majeurs reste à démontrer.

Malgré ces limites, la demande du laboratoire d'une ASMR III me semble pleinement justifiée.

Il existe une publication dans l'*Atherosclerosis* 2021 fait part la Dutch Lipid Clinic de l'Amsterdam Medical Center, avec deux patients, on voit très clairement la réduction des plaques d'athérome au niveau des coronaires après six mois de traitement.

Dans le dossier, nous avons remarqué qu'un abstract avait été accepté lors du 91^e congrès de l'*Atherosclerosis Society Congress*. Je suis allé voir quelle était cette publication. Cette publication en abstract a été acceptée dans une session sponsorisée par l'industrie, par le même laboratoire, ce qui fait qu'on pourrait le mettre entre parenthèses.

Bref, nous n'avons que des éléments successifs, mais assez forts et cohérents pour montrer que ce médicament joue sur l'athérosclérose et sur l'avenir de ces rares patients qui ont la malchance d'être nés avec une hypercholestérolémie familiale homozygote.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je ne me rappelais plus du vote, Jean-Claude. Merci de l'avoir rappelé.

La contribution de l'association avec Fatiha.

M^{me} BARKA. - C'est une contribution qui a été renseignée par l'association de patients atteints de l'hypercholestérolémie familiale et l'hypoprotéinémie, association non agréée qui recense à peu près 120 adhérents et 320 sympathisants.

En ce qui concerne l'impact de la maladie sur les proches et les aidants, ils rappellent l'importance de prendre en compte l'aspect héréditaire de cette pathologie qui se répercute sur plusieurs membres d'un même foyer. Sans traitement et prise en charge, la pathologie se développe inmanquablement et emmène les patients vers des situations anxiogènes, à répétition, du stress, avec une fatigue importante qu'ils communiquent à l'entourage, avec la peur de faire des incidents cardiaques encore plus importants quand un décès précède a eu lieu au sein de la famille.

Les récurrences d'événements cardiovasculaires sont très fréquentes pour cette pathologie. La maladie nécessite des mesures d'hygiène alimentaire en essayant de se rapprocher du régime méditerranéen pauvre en graisse animale. 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 LDLC, 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 différentes interventions chirurgicales. Ainsi, cet accompagnement nécessite une disponibilité souvent incompatible avec un emploi professionnel, ce qui génère des répercussions économiques au sein de la famille.

En ce qui concerne les traitements actuels utilisés, ils indiquent que 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 la LDLC. La prise en charge médicale nécessite une indication d'aphérèse à partir de 5 ans. Les séances de la LDL-aphérèse sont indiquées de façon hebdomadaire. Même si les séances sont salvatrices, elles 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. Il y en a peu en France et les jeunes patients sont souvent obligés de se déplacer sur plusieurs dizaines, voire centaines de kilomètres. La séance dure plusieurs heures. Cette thérapeutique est très contraignante pour le patient et coûteuse pour l'Assurance maladie.

Du fait de toutes ces contraintes liées à l'aphérèse, beaucoup de patients renoncent à ce traitement. Les thérapies innovantes, tels que les anti- PCSK9 sont remboursés pour les patients HFHo. Toutefois, du fait d'absence des récepteurs LDLC ou de récepteurs natifs, les patients homozygotes paraissent échapper en grande partie à l'efficacité de ces traitements. Ils sont donc peu utilisés pour cette forme.

Enfin, les patients peuvent également bénéficier des inhibiteurs de la MTP. Ce traitement permet la réduction de 50 % le taux de la LDLC, mais induit des effets secondaires hépatiques importants. Un régime alimentaire extrêmement pauvre en graisse, qui est d'ailleurs recommandé, donne des effets secondaires sur le plan gastrique. Cet impératif limite sa prescription à une posologie trop importante. De ce fait, peu de patients en bénéficient, laissant un besoin important non couvert.

De plus, quelques patients témoignent également d'effets secondaires gastriques, tels que les diarrhées, les ballonnements et les maux de ventre. Du fait des traumatismes provoqués par les différents événements cardiovasculaires, le patient peut connaître des séjours de prise en charge en soins intensifs et être amené à consulter des psychologues et à bénéficier de rééducations cardiovasculaires.

En ce qui concerne les avantages des traitements actuels, ils indiquent que les statines et l'ézétimibe permettent une meilleure réduction du LDLc chez certains patients HFHo et sont peu coûteuses. Les séances de LDL-aphérèse sont salvatrices car efficaces pour certains patients. Les inhibiteurs de la MTP permettent une réduction de 50 % de taux de LDL et sont efficaces chez les patients homozygotes.

En ce qui concerne les inconvénients, les statines et l'ézétimibe ne sont pas suffisamment efficaces pour les patients homozygotes. Ils rappellent la contrainte en ce qui concerne les séances de LDL-aphérèse.

Ils notent une baisse considérable du taux de la LDLc permettant d'atteindre les objectifs fixés en centre en termes de LDLc chez les patients HFHo et sans faire peser de contraintes importantes sur le patient, car le patient peut également adopter une hygiène alimentaire beaucoup moins contraignante, voire impossible à tenir dans le temps.

Concernant les effets secondaires, les patients qui bénéficient de ce traitement relatent une bonne acceptation du produit et peu d'effets secondaires. 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. Ceci présente une véritable espérance de qualité de vie en leur permettant de ne plus être prisonniers d'une morbidité précoce ou de soins lourds à suivre. Ils évoquent malgré tout une appréhension chez certains face à l'administration du traitement en perfusion.

M. le Pr COCHAT, Président. Merci. Est-ce que sur ce dossier en droit commun, vous avez des questions ou des commentaires ? Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ce n'est pas sur le dossier parce que j'ai trouvé personnellement la présentation très convaincante. C'était sur la physiopathologie de l'action du médicament. Si j'ai bien compris, il favorise la brûlure des graisses au niveau de la graisse brune. C'est un peu du langage concierger. Cela a une action au niveau de la graisse brune. J'ai l'impression que cela peut être un Graal médicamenteux qui dépasse l'hypercholestérolémie pour aller vers l'obésité, etc. Ma question est : Est-ce qu'il y a des développements en cours dans d'autres pathologies que l'hypercholestérolémie familiale ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Oui, le développement principal, ce sont les hypertriglycéridémies. D'ailleurs, au départ, c'est la première action qui a été mise en évidence. Le programme sur les hypertriglycéridémies a pris du retard et l'essai de phase III est toujours en cours. Ceci dit, il y a eu des essais de phase II qui démontrent, chez des patients qui avaient des hypertriglycéridémies sévères, une réduction médiane de 75 %, ce qui n'était pas rien, même très important. Au-delà des hypertriglycéridémies et des hypercholestérolémies, je n'ai pas la connaissance d'un développement dans ces indications parallèles que tu évoquais par la brûlure de la graisse brune, mais je vais me renseigner. Si,

auprès de mes nutritionnistes et lipidologues, j'ai des données complémentaires, je te les transmettrai.

M. le P^r COCHAT, Président.- Patrick.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Étant donné la gravité de cette maladie et le fait que l'on diagnostique des enfants éventuellement vers l'âge de 5 ou 6 ans, est-ce qu'il ne serait pas indiqué de débiter le traitement dès que le diagnostic est posé et éviter les LDL-aphérèse etc. ?

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Je crois que dans la littérature, tout plaide pour un diagnostic précoce et une intervention précoce. Il y a des gens qui ont développé une stratégie soit en Angleterre, soit en Hollande, puisqu'ils sont vraiment en avance sur nous, sur une stratégie de dépistage systématique de l'hypercholestérolémie familiale essentiellement hétérozygote. Dans le paquet, on a quelques homozygotes. Les pédiatres ne sont pas vraiment au courant de ce qu'est cette maladie, à part quelques centres spécialisés. Il conviendrait qu'il y ait une sensibilisation nationale. Il y a une société de l'athérosclérose. Un certain nombre de gens commencent à se pencher dessus. Il y a même un registre qui s'appelle REFERCHOL. Il conviendrait de passer à la vitesse supérieure au niveau de notre pays parce que c'est une bombe à retardement pour plus tard. Les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes peuvent développer à l'âge de 60 ans tout ce qu'on appelle les infarctus, les insuffisances rénales, toutes les conséquences de l'athérosclérose.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Une particularité pour les homozygotes, c'est l'atteinte valvulaire aortique. Ce sont des patients qui développent précocement, dès l'âge de 30, 35 ans, des valvulopathies aortiques qui progressent rapidement et qui vont nécessiter une intervention habituellement avant l'âge de 50 ou 60 ans.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Ma question concernait le fait de pouvoir débiter ce traitement lorsque le diagnostic a été fait beaucoup plus tôt que l'adolescence. On parle d'adolescents, mais si on pose le diagnostic dans les familles chez des tout-petits, est-ce qu'il ne faudrait pas demander au laboratoire de mettre le paquet là-dessus ?

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- C'est vrai que l'AMM est demandée à partir de 12 ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est tard, je suis d'accord.

Une chef de projet pour la HAS.- Il y a une étude pédiatrique en cours pour les enfants de 5 à 11 ans. C'est juste que leur plan de développement pédiatrique n'est pas terminé, mais il y aura certainement une extension d'AMM chez l'enfant plus jeune.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu sais à quel âge ils démarrent ?

Une chef de projet pour la HAS.- Cinq ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- J'avais une question sur le rapport entre la diminution du LDLC et la survenue d'événements cardiovasculaires. J'ai bien compris que le suivi dans cette

étude n'est que de 24 semaines et que c'était bien trop tôt pour juger de l'effet sur la survenue du premier événement cardiovasculaire. Est-ce qu'on aura des données ? Est-ce qu'il est prévu que les patients soient suivis au moins jusqu'à leur premier événement cardiovasculaire, éventuellement faire des comparaisons avec des cohortes de patients historiques ? Le lien entre la diminution du LDLC et la survenue d'événements cardiovasculaires, j'ai l'impression qu'il a été surtout démontré avec d'autres traitements. On n'est pas encore sûrs, même s'il est fortement présumé d'après ce que je comprends, qu'il y aura un bénéfice clinique parce que pour l'instant, on a surtout un bénéfice sur les chiffres.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Elle est fortement présumée. C'est vrai qu'elle n'a jamais été démontrée dans les homozygotes ou les hétérozygotes. On n'a que les grandes études de morbi-mortalité qui sont faites dans les hypercholestérolémies non génétiques avec les statines, l'ézétimibe, les inhibiteurs de PCSK9. Là, on a des délais très solides, mais dans les formes génétiques, les populations sont tellement réduites, en particulier chez les hétérozygotes, qu'il est extrêmement difficile de démontrer un gain en morbi-mortalité.

Dans l'étude d'extension dont on parle aujourd'hui, il y a eu des accidents cardiovasculaires qui ont été comptés comme événements indésirables graves. Il y a eu trois infarctus, deux décès classés comme cardiovasculaires. Ce n'est pas étonnant. La prévention cardiovasculaire n'a jamais prétendu supprimer tous les événements. Quand on regarde dans le détail, on voit que les patients qui ont eu des événements cardiovasculaires, c'étaient les patients les plus âgés. Les deux patients décédés sont des patients qui étaient rentrés dans l'étude à 54 ans et qui avaient un long passé d'événements coronariens et d'événements cardiovasculaires.

Ce qui est rassurant dans cette étude, c'est que chez les patients en prévention primaire, en particulier chez les adolescents, aucun événement cardiovasculaire n'a été documenté. Les patients suivis le plus longtemps l'ont été pendant trois ans, c'est insuffisant. Mais compte tenu de ce que l'on sait de cette maladie, il y a le sentiment qu'au moins chez les patients jeunes et en prévention primaire, il y a une réelle prévention des événements majeurs. Il sera très difficile de le démontrer. On revient toujours à ces corrélations entre ce critère de substitution qui est le LDLC et le risque cardiovasculaire dans la population générale.

M. le D^r LENGLINE, Vice-Président.- Vu le nombre d'événements qu'on attend dans une population qui ne serait pas traitée, il n'y a peut-être pas besoin d'avoir des centaines de milliers de gens à traiter pour montrer un bénéfice clinique. Les courbes que tu as montrées de survenue du premier MAS. On s'attend à beaucoup d'événements, comme vous l'avez bien montré. C'est une maladie assez grave.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Avec un âge médian historiquement, avant tous ces traitements dont nous avons discuté, qui était très bas. Le premier événement cardiovasculaire, c'était moins de 20 ans et la plupart des patients étaient décédés à 30 ans. Aujourd'hui, avec ces traitements additionnés les uns aux autres et une efficacité relativement modeste – c'est la recommandation actuelle, c'est d'empiler les médicaments tant qu'on n'a pas des médicaments extrêmement efficaces pour obtenir une baisse suffisante du LDLC – on a reculé, dans une période qui n'est pas très longue, le délai médian d'apparition du premier événement de moins de 20 ans à 32 ans. Il y a une évolution, une tendance importante, mais je le répète, sur une population qui reste extrêmement limitée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais aller dans le même sens qu'Étienne. Par rapport à la dernière fois, on avait demandé des données complémentaires, notamment sur la morbidité. Quand on regarde le rapport, il y a quand même 20 % de malades qui ont eu un événement cardiovasculaire. Et pourtant, ce n'est pas du tout décrit, ni les délais de survenue, ni rien. Je me demandais ce qu'on avait de nouveau à part des événements sur une cohorte observationnelle avec des malades qui viennent d'horizons différents, puisqu'ils n'ont pas tous été inclus dans l'étude initiale. Il y a des nouveaux traités. Pourquoi on ne demande pas, comme on l'a fait ce matin, d'avoir une modélisation plus poussée du risque d'événements cardiovasculaires dans la mesure où 20 % des malades ont présenté un tel événement.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Si je peux répondre, ce n'est pas 20 % mais 13 % sur l'ensemble des 116 patients.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- 24 sur 116.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- À ma connaissance, les événements indésirables graves cardiovasculaires, c'était 13 % de l'ensemble de la population.

Une chef de projet pour la HAS.- Dans l'étude d'extension, on est à 20,7 patients inclus, 29 sur 116, dont un adolescent, qui ont rapporté au moins un effet indésirable grave. Dans ceux-là, 13 % étaient d'origine cardiovasculaire.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- L'adolescent avait été exclu pour des maux de tête et des céphalées. Ce ne sont pas seulement des effets indésirables graves cardiovasculaires. Les événements cardiovasculaires, c'était 13 %.

Une chef de projet pour la HAS.- C'est vrai que l'ensemble des EIG d'origine cardiovasculaire ont été considérés comme non liés au traitement par évinacumab par les investigateurs.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas forcément pour avoir un signal de tolérance justement, mais d'inefficacité du médicament, puisque nous n'avons pas ces éléments cliniques sur l'efficacité du produit.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Pour répondre à Sylvie, c'est vrai qu'à l'heure actuelle, en dehors de ces deux patients qui ont une régression de l'athérosclérose démontrée, tout au moins sur deux patients, on n'est qu'avec un marqueur biologique de présomption d'une évolution d'une maladie grave. Deuxième point, il y a des éléments en plus. On a un recul plus important toujours sur un marqueur biologique, il faut le reconnaître, une tolérance, enfin une action sur les adolescents que nous ne connaissions pas parce qu'il n'y avait que deux adolescents lors du premier examen. Là, il y en a 14. Est-ce que c'est un nombre significativement différent, je ne peux pas répondre à la question. Je crois que c'est un pari sur l'avenir dans la mesure où le marqueur biologique est réellement lié à la probabilité de complications.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- La deuxième chose qui me gêne, vous ne l'avez pas tellement commentée, c'est le fait que dans cette étude dite d'extension, il y a 46 nouveaux

patients et 70 anciens. C'est une extension sans être une extension. Il y a des malades nouvellement traités dont la durée d'exposition n'est pas si longue.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- C'est un registre.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Avec une durée minimale d'exposition de 24 mois. Il y a des patients, en particulier ceux de l'étude ELIPSE, qui ont eu une durée d'exposition totale de 48 mois.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues, je suis désolé, on a déjà pris du retard. On passe au vote. Le bureau proposait un maintien, mais suite à la discussion, il y aura peut-être certains retours à une ASMR III trois éventuellement, compte tenu du vote initial.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- 20 votants, 9 voix pour, 9 voix contre et 2 abstentions. C'est encore une fois le Président qui va faire basculer pour un maintien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pas de chance. Maintien sur l'ASMR I.

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