

Décision n°2024.0073/DC/SEM du 21 mars 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EVKEEZA (évinacumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 mars 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 (évinacumab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ULTRAGENYX France SAS pour la spécialité EVKEEZA (évinacumab), reçue le 19 décembre 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 26 décembre 2023 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 28 février 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament 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 pédiatriques âgés de 5 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) », 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, dès lors que l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie dont la prévalence est estimée à 1 cas sur 250 000 à 360 000 personnes. Il s'agit d'une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c dès la naissance 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 aucun traitement n'est actuellement disponible en France chez les enfants de moins de 12 ans ayant une HFHo et qui sont en échec d'un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe avec ou sans aphérèse des LDL.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

- EVKEEZA (évinacumab) dans l'indication considérée est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge de l'HFHo pour les enfants âgés de 5 à 11 ans, en réduisant le cholestérol LDL-c indépendamment de la présence du récepteur des LDL 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. EVKEEZA (évinacumab) 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, malgré l'absence de données comparatives pour les enfants âgés de 5 à 11 ans, par le recours à une analyse d'extrapolation de l'efficacité du médicament EVKEEZA (évinacumab) aux enfants à partir des données comparatives existantes chez l'adulte et l'adolescent jugée acceptable en sus de l'essai CL-17100. Il comble un besoin insuffisamment couvert chez les enfants âgés de 5 à 11 ans ayant une HFHo non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe avec ou sans aphérèse des LDL, 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 (évinacumab)_ - 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)

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 pédiatriques âgés de 5 à 11 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) »

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

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 mars 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
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 28 février 2024

- Hypercholestérolémie familiale homozygote
- Enfant (de 5 ans à 11 ans)

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« EVKEEZA est indiqué 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 pédiatriques âgés de 5 à 11 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). »

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante car l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie dont la prévalence est estimée à 1 cas sur 250 000 à 360 000 personnes. Il s'agit d'une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c dès la naissance 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 aucun traitement n'est actuellement disponible en France chez les enfants de moins de 12 ans ayant une HFHo et qui sont en échec d'un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe avec ou sans aphérèse des LDL.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

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 enfants âgés de 5 à 11 ans dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie homozygote familiale, en réduisant le cholestérol LDL-c indépendamment de la présence du récepteur des LDL et en favorisant la clairance des lipoprotéines de très basse densité (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 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe avec ou sans aphérèse des LDL, en particulier ceux avec une mutation « null/null » ou « négative/négative ».

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité dans la population pédiatrique	9
3.2.1 Étude CL-17100	9
3.2.2 Analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux enfants à partir des données existantes chez l'adulte et l'adolescent	14
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	16
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	18
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
5.5 Recommandations	19
6. Annexes	19

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]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « EVKEEZA est indiqué 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 pédiatriques âgés de 5 à 11 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	évinacumab (code ATC : 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)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : 17/06/2021 (procédure centralisée) dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale. Date du rectificatif et teneur : – 11/12/2023 (procédure centralisée) : extension d'indication chez les enfants de 5 à 11 ans. Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et elle 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 5 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 1.2).
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie – diabétologie – nutrition, médecine interne ou cardiologie pédiatrique et congénitale Statut particulier – Médicament d'exception
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). Si une dose est manquée, elle doit être administrée dès que possible. Le traitement par évinacumab sera ensuite programmé chaque mois à compter de la date de la dernière dose.

	Le débit de la perfusion peut être ralenti, interrompu ou arrêté si le patient présente tout signe d'événements indésirables, notamment des symptômes liés à la perfusion. EVKEEZA peut être administré sans tenir compte de l'aphérèse des lipoprotéines. Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients pédiatriques âgés de 5 à 17 ans. 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 actuellement pris en charge dans l'indication faisant l'objet de cette demande en Allemagne et il est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Italie et en Espagne ; – 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 : « <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> »
Autres indications de l'AMM	EVKEEZA (évinacumab) est également indiqué « 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 ».
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 15/06/2023 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 » (indication de l'AMM).

	La CT a déjà évalué EVKEEZA (évinacumab) cette même indication et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV (Avis du 30/08/2023 ¹).
Évaluation par la Commission	– Date d'examen et d'adoption : 28 février 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite d'ANHET.F [association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et lipoprotéine(a)]) – Expertise externe : Oui

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 maladie cardiovasculaire.

Les hypercholestérolémies familiales sont des maladies métaboliques génétiques dues à des mutations bi-alléliques (HF homozygote) ou mono-alléliques (HF hétérozygote) sur les gènes LDLR (90 % des cas de mutations), APOB 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'événements coronaires prématurés est élevé, et en l'absence de traitement, la plupart des patients avec une HFHo présenteront 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.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie très rare (prévalence estimée entre 1/250 000 et 1/360 000). En France, selon les données de la cohorte REFERCHOL

¹ HAS – Avis du 30 août 2023 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460124/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale

² Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023 Jul 1;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197. PMID: 37130090; PMCID: PMC10314327.

(REGistre Français de l'hyperCHOLestérolémie familiale)³, environ 270 patients auraient une HFHo dont 52 enfants suivis.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de l'*European Atherosclerosis Society (EAS)* actualisées en 2023⁴, chez les enfants et les adolescents ayant une HFHo, l'objectif est d'atteindre une valeur de LDL-c < 115mg/dl (< 3 mmol/l) chez les patients sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse objectivée par l'imagerie et un taux plus bas chez ceux présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Ces 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.

La prise en charge des patients pédiatriques telle que définie dans les recommandations de l'EAS 2023⁴ est adaptée des critères de Reijman *et al*⁵ et repose **en première intention sur l'instauration dès le diagnostic d'une statine associée à l'ézétimibe en complément de mesures hygiéno-diététiques.**

En cas de persistance d'un taux de LDL-c élevé malgré un traitement par statine à la dose maximale tolérée en association avec l'ézétimibe, les recommandations sont les suivantes :

- si le taux de LDL- c est > 115 mg/dl (> 3 mmol/l), il est recommandé d'ajouter de nouvelles thérapeutiques en fonction de leur disponibilité ;
- si le taux de LDL-c est > 300 mg/dl (> 8 mmol/l), la mise en place d'une LDL-c aphérèse est à considérer.

À ce jour, en France, seuls deux médicaments sont disponibles chez les enfants et les adolescents ayant une HFHo après échec d'un traitement par statine + ézétimibe :

- **en 3ème intention, à partir de l'âge de 10 ans : l'évolocumab (REPATHA)**, inhibiteur du PCSK9, indiqué en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé incluant statine + ézétimibe ;
- **en dernière intention, à partir de l'âge de 12 ans : l'évinacumab (EVKEEZA)**, anticorps anti-ANGPTL3, indiqué en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine, l'ézétimibe et un inhibiteur PCSK9 (évolocumab).

Il est à noter qu'aucun traitement n'est actuellement disponible en France chez les enfants de moins de 10 ans ayant une HFHo en échec d'un traitement par statine + ézétimibe.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Dans l'indication sollicitée de l'accès précoce, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'EVKEEZA (évinacumab) sont les traitements hypolipémiants utilisés en dernière intention chez les enfants âgés de 5 à 11 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) et non contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé à base de statine, ézétimibe et inhibiteur PCSK9 (si âge > 10 ans).

➔ Traitements médicamenteux

Aucun traitement n'est actuellement disponible en France en dernière intention chez les enfants de moins de 12 ans ayant une HFHo et qui sont en échec d'un traitement hypolipémiant optimisé.

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

⁴ Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023 Jul 1;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197. PMID: 37130090; PMCID: PMC10314327.

⁵ Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. Lancet Child Adolesc Health. 2021 Sep;5(9):652-661. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00095-X. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34119028.

➔ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement insuffisamment couvert chez les enfants de 5 à 11 ans ayant une HFHo non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé à base de statine, ézétimibe et inhibiteur PCSK9 (si âge > 10 ans). Il conviendrait ainsi de disposer dans cette population de médicaments efficaces et bien tolérés avec des formulations galéniques adaptées à la pédiatrie dans un objectif d'amélioration des conditions de soins.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la demande d'accès précoce post-AMM d'EVKEEZA (évinacumab) dans la population pédiatrique repose sur une étude de phase Ib/III (CL-17100), non comparative, multicentrique, réalisée chez des enfants âgés de 5 à 11 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Cette étude a comporté 3 parties :

- **une partie A de phase Ib de pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD)**, au cours de laquelle un nombre restreint de patients (n=6) a reçu une administration unique d'évinacumab à la dose de 15 mg/kg suivie par 16 semaines d'observation. Les patients ayant complété la partie A pouvaient entrer dans la partie C d'extension ;
- **une partie B de phase III** évaluant de façon non comparative l'efficacité et la tolérance d'un traitement par évinacumab 15 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 24 semaines chez 14 patients. Les patients ayant complété la partie B pouvaient entrer dans la partie C d'extension ;
- **une partie C d'extension de phase III**, pendant laquelle les patients ayant complété les parties A ou B de l'étude CL-17100 ont continué à recevoir l'évinacumab 15 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 48 semaines. Une phase de suivi sans traitement de 24 semaines a terminé la partie C.

Cette étude était incluse dans le plan d'investigation pédiatrique d'EVKEEZA (évinacumab) approuvé par l'EMA (PIP P/0087/2023).

De plus, une analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux enfants à partir des données existantes chez l'adulte et l'adolescent a été réalisée par l'EMA et a été jugée acceptable⁶.

Pour rappel, chez l'adulte et l'adolescent, les données examinées lors de l'évaluation initiale d'EVKEEZA (évinacumab) le 19/10/2022⁷ ont démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (ELIPSE-HoFH), conduite 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 (- 49 %) en ce qui concerne le critère de jugement principal biologique,

⁶ EMA - CHMP extension of indication variation assessment report EMA/576403/2023- 9 November 2023: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evkeeza-h-c-5449-0000-epar-assessment-report_en.pdf

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 octobre 2022 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385348/fr/evkeeza-evinacumab

- 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, en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Les données examinées lors de la réévaluation d'EVKEEZA (évinacumab) chez l'adulte et l'adolescent le 30/08/2023⁸ (résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude d'extension en ouvert non comparative OLE) 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. En ce qui concerne les données de tolérance, elles ont montré un profil de sécurité acceptable de l'évinacumab sur une durée médiane de traitement de 2 ans. 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.

3.2 Synthèse des données d'efficacité dans la population pédiatrique

3.2.1 Étude CL-17100

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase Ib/III (CL-17100), non comparative, multicentrique, réalisée chez des enfants âgés de 5 à 11 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote et traités par une association de traitements hypolipémiants comprenant des statines à la dose maximale tolérée, de l'ézétimibe et/ou une aphérèse des lipoprotéines.

Cette étude a comporté 3 parties :

- **partie A (phase Ib)** : phase d'étude en ouvert à dose unique visant à évaluer la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'évinacumab 15 mg/kg en IV chez 6 patients atteints d'HFHo, suivie d'une période d'observation de 16 semaines afin de déterminer la dose pour le reste de l'étude (voir Figure 1) ;

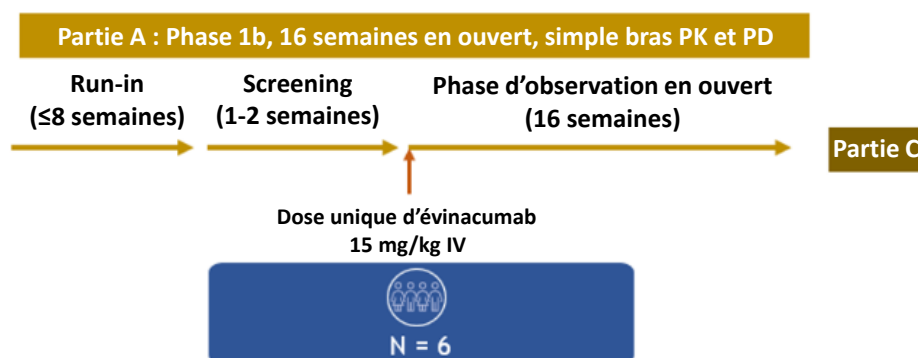


Figure 1 - Étude CL-17100 : schéma d'étude de la partie A

- **partie B (phase III)** : phase de traitement en ouvert, monobras, de 24 semaines, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'évinacumab 15 mg/kg en IV toutes les 4 semaines chez 14 patients atteints d'HFHo (voir Figure 2) ;

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 30 août 2023 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460124/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale

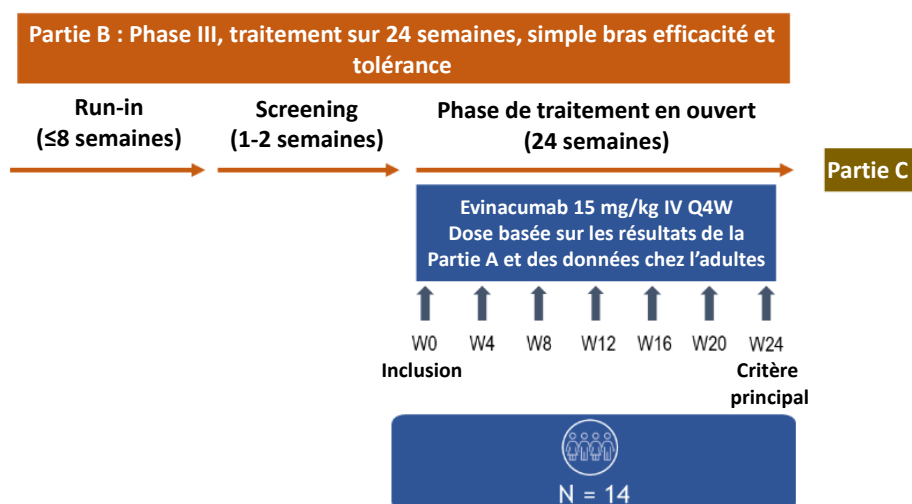


Figure 2 - Étude CL-17100 : schéma d'étude de la partie B

- **partie C** : phase d'extension de la partie A et de la partie B évaluant la sécurité d'emploi à plus long terme de l'évinacumab 15 mg/kg en IV toutes les 4 semaines chez 20 patients atteints d'HFHo. Elle a comporté une période de traitement de 48 semaines et une période de suivi de 24 semaines. Les patients de la Partie C ont été inclus directement à partir de la Partie A ou de la Partie B (voir Figure 3).

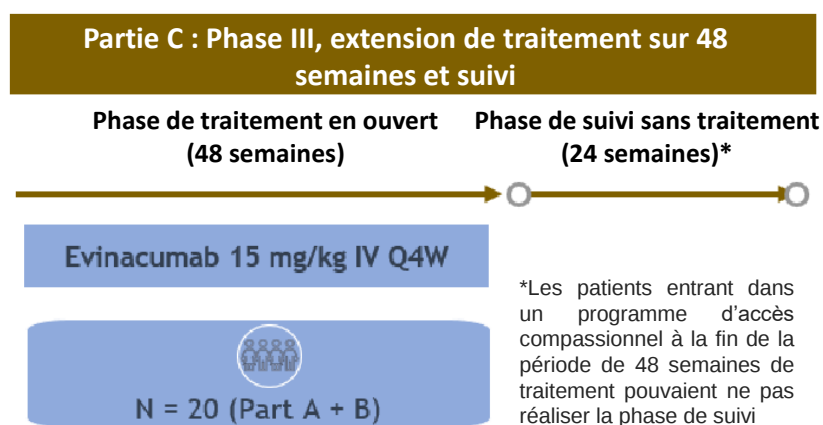


Figure 3 - Étude CL-17100 : schéma d'étude de la partie C

Les parties A et B ont comporté une période de *run-in* d'une durée maximale de 8 semaines permettant la stabilisation des traitements hypolipémiants (médicamenteux ou aphérèse) des patients avant l'entrée dans l'étude, et/ou la confirmation du diagnostic d'HFHo *via* une analyse génétique pour les patients dont le diagnostic était incertain.

Les principaux critères d'inclusion de l'étude ont été les suivants :

- patients âgés de 5 à < 12 ans avec un poids corporel ≥ 15 kg ;
- diagnostic d'HFHo établi génétiquement ou par la présence des critères cliniques suivants :
 - antécédents de cholestérol total (CT) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) et triglycérides $< 3,39$ mmol/l (< 300 mg/dl) sans traitement ;
 - ET :
 - soit cholestérol total > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) documenté chez les 2 parents du sujet ;

- soit antécédents de xanthomes cutanés ou tendineux avant l'âge de 10 ans ;
- taux de LDL-C > 3,36 mmol/l (> 130 mg/dl) malgré un traitement hypolipémiant optimisé à dose maximale tolérée.

Les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde, d'intervention coronaire percutanée, d'arythmie cardiaque incontrôlée, de chirurgie/pose de stent au niveau de la carotide, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, de chirurgie de remplacement valvulaire, de revascularisation carotidienne, de procédure endovasculaire ou d'intervention chirurgicale pour une maladie vasculaire périphérique au cours des 3 mois précédant l'inclusion ont été exclus de l'étude.

Traitements reçus

Tous les patients de l'étude ont reçu un traitement par évinacumab par voie intraveineuse (IV) à la dose de 15 mg/kg :

- en dose unique dans la partie A,
- toutes les 4 semaines pour les parties B et C.

Les patients ont poursuivi de façon concomitante leur traitement hypolipémiant optimisé à dose maximale tolérée durant l'étude. Ce traitement devait être administré à dose stable au moins 4 semaines avant l'inclusion (8 semaines avant l'inclusion pour les inhibiteurs PCSK9) et tout au long de l'étude.

Population de l'étude

Au total, 20 patients ont été inclus dans l'étude CL-17100 : 6 dans la partie A et 14 dans la partie B, tous ayant été ensuite inclus dans la partie C. L'ensemble des patients des parties A et B ont complété le traitement tel que prévu dans le protocole (une administration unique d'évinacumab dans la partie A et 24 semaines de traitement dans la partie B). A la date d'extraction pour l'analyse finale de la partie C, l'ensemble des 20 patients avait terminé la phase de traitement de 48 semaines.

Au cours de l'étude (parties A, B ou C), tous les patients ont présenté des déviations majeures au protocole avec des irrégularités vis-à-vis des procédures pour l'ensemble des patients (correspondant majoritairement à un non-respect de l'état de jeûne lors du bilan biologique lipidique pour les patients de la partie B), des modalités de conservation du médicament non respectées pour 2 patients (10 %), l'administration d'un médicament prohibé au cours de l'étude pour 1 patient (5 %) et des motifs « autres » non précisés pour 12 patients (60 %).

Les caractéristiques principales des patients à l'inclusion dans les parties A et B sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 - Étude CL-17100 : caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les parties A et B

	Evinacumab 15 mg/kg IV		
	Partie A (N=6)	Partie B (N=14)	Total (N=20)
Age, années			
Médiane (Min-Max)	8,0 (7-11)	9,5 (5-11)	9,0 (5-11)
≥ 5 - < 10 ans, n (%)	4 (66,7)	7 (50,0)	11 (55,0)
≥ 10 - < 12 ans, n (%)	2 (33,3)	7 (50,0)	9 (45,0)
Sexe, n (%)			
Hommes	2 (33,3)	6 (42,9)	8 (40,0)
Femmes	4 (66,7)	8 (57,1)	12 (60,0)
Poids, kg			

Médiane (Min-Max)	27,1 (21-55)	36,9 (20-69)	35,3 (20-69)
<25 kg, n (%)	2 (33,3)	1 (7,1)	3 (15,0)
≥25 kg, n (%)	4 (66,7)	13 (92,9)	17 (85,0)
Ancienneté du diagnostic, années			
Médiane (Min- Max)	5,36 (1,1-9,5)	5,05 (0,4-11,8)	ND
Type de diagnostic initial de l'HFHo, n (%)			
Génétique	6 (100)	13 (92,9)	19 (95,0)
Clinique	0	1 (7,1)	1 (5,0)
Statut mutationnel*, n (%)			
Homozygote LDLR	4 (66,7)	4 (28,6)	8 (40,0)
Défective/défective	3 (50,0)	3 (21,4)	6 (30,0)
Null/null	1 (16,7)	1 (7,1)	2 (10,0)
Homozygote LDLRAP1	0	0	0
Hétérozygote composite LDLR	2 (33,3)	10 (71,4)	12 (60,0)
Défective/défective			
Défective/null	0	3 (21,4)	3 (15,0)
Null/null	1 (16,7)	5 (35,7)	6 (30,0)
Double hétérozygote LDLR et ApoB	1 (16,7)	2 (14,3)	3 (15,0)
	0	0	0
Valeurs médianes des paramètres lipidiques à l'inclusion, mg/dl (Min-Max)			
LDL-c	306,0 (217-793)	235,0 (147-431)	240,0 (147-793)
ApoB	191,0 (145-421)	156,5 (100-258)	160,0 (100-421)
Non-HDL-c	328,0 (227-822)	252,0 (161-461)	261,0 (161-822)
Cholestérol total	372,0 (263-852)	290,5 (207-481)	296,0 (207-852)
Triglycérides à jeun	108,5 (51-146)	69,0 (32-220)	72,0 (32-220)
ApoA1	111,5 (96-147)	97,5 (58-137)	99,0 (58-147)
Lp(a)	28,0 (18,0-614,0)	106,0 (18,0-417,0)	68,0 (18,0-614,0)
HDL-c	36,0 (30-51)	32,5 (12-59)	34,0 (12-59)
Traitement hypolipémiant à l'inclusion, n (%)			
Aphérèse	5 (83,3)	7 (50,0)	12 (60,0)
1 fois par semaine†	4 (66,6)	3 (21,4)	7 (35,0)
1 fois toutes les 2 semaines†	1 (16,7)	4 (28,6)	5 (25,0)
Statine	6 (100)	12 (85,7)	18 (90,0)
Statine à haute dose	4 (66,7)	6 (42,9)	10 (50,0)
Ézétimibe	6 (100)	13 (92,9)	19 (95,0)
Lomitapide	0	2 (14,3)	2 (10,0)
Inhibiteur PCSK9	0	0	0

Le taux de LDL-c médian à l'inclusion était de 240 mg/dl (306 mg/dl pour la partie A et 235 mg/dl pour la partie B) malgré un traitement hypolipémiant par une association de statine et d'ézétimibe pour la grande majorité des patients. Il est à noter qu'aucun patient ne recevait d'inhibiteur

PCSK9, ce qui pouvait être attendu compte tenu de la limite d'âge indiquée pour ces traitements. En revanche, 2 patients (10 %) avaient reçu du lomitapide alors que ce médicament n'est pas autorisé en pédiatrie à ce jour.

Critères de jugement

Il est à noter que les résultats de la partie A incluant des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (qui ont permis de conclure à l'absence de nécessité d'un ajustement posologique chez les patients pédiatriques âgés de 5 à 11 ans) ne seront pas détaillés dans le présent dossier et que les résultats de la partie C d'extension seront présentés dans le chapitre 3.3 Profil de tolérance. **Ainsi, seuls les résultats de la partie B évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'évinacumab seront développés dans cette partie de l'avis.**

Dans la partie B, le critère d'évaluation principal d'efficacité a été la variation en pourcentage du taux de LDL-C entre l'inclusion et la semaine 24 sur la population ITT (ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose complète ou partielle d'évinacumab au cours de la partie B).

Les principaux critères d'évaluation secondaires ont été les pourcentages moyens de variation des paramètres lipidiques (cholestérol non-HDL, cholestérol total, Apo B et lipoprotéine A) entre la mesure initiale et la mesure à la semaine 24. Toutefois, en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas détaillés dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT, n=14)

Après 24 semaines de traitement par évinacumab en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours, le pourcentage moyen de variation du taux de LDL-c a été de -48,3 % (IC95% [-68,8 ; -27,8]).

Les analyses de sensibilité et les analyse en sous-groupes en fonction de l'âge et de la présence ou non d'un traitement concomitant par aphérèse ont suggéré des résultats cohérents avec l'analyse principale. Une taille d'effet plus faible a toutefois été observée dans les sous-groupes des patients de sexe masculin (- 31,4 %) et dans la catégorie d'âge ≥ 10 ans à < 12 ans (- 30,9 %). Il est précisé dans le rapport d'étude que cette réduction d'effet pouvait être due à 3 patients issus de ces sous-groupes : deux qui n'avaient pas respecté l'état de jeûne pour le dosage lipidique et un qui a confirmé l'inobservance de son traitement hypolipidémiant.

Il est à noter que les résultats de l'analyse finale de la partie C ont suggéré que la réduction du taux de LDL-c a été maintenue tout au long de la période de traitement jusqu'à 72 semaines avec toutefois une réduction moins importante du taux de LDL-c dans la partie C par rapport à la partie B. Selon le rapport d'étude, cet effet moindre de l'évinacumab pourrait être dû à une diminution de la fréquence des aphérèses observée chez 5/12 patients dans la partie C et à l'inobservance dans la prise du traitement hypolipémiant d'un patient dont le taux de LDL-c a augmenté de 90 %.

Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires

Les résultats sur les critères d'évaluation secondaires ont suggéré une baisse des autres paramètres lipidiques (cholestérol non-HDL, cholestérol total, Apo B et lipoprotéine A) chez les patients traités par évinacumab et il a été rapporté que 78,6 % des patients ont eu une réduction ≥ 50 % du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude CL-17100 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.2 Analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux enfants à partir des données existantes chez l'adulte et l'adolescent

Une analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux enfants à partir des données existantes chez l'adulte et l'adolescent a été réalisée par l'EMA et a été jugée acceptable⁹ compte tenu :

- de la similitude de la maladie entre les patients pédiatriques et les patients adultes (étiologie et objectif de traitement communs) ;
- d'une pharmacologie du médicament jugée similaire entre les deux populations (exposition) ;
- d'une réponse jugée similaire à l'exposition dans les deux populations.

Il est toutefois à noter que le laboratoire n'a fourni aucune donnée concernant cette analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux enfants et que celle-ci repose sur une évaluation réalisée par l'EMA à partir des données cliniques chez l'adulte et l'adolescent qui ont démontré la supériorité de l'évinacumab par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c à 24 semaines dans un essai clinique randomisé (étude ELIPSE-HoFH¹⁰).

3.3 Profil de tolérance

Pour rappel, chez l'adulte et l'adolescent¹¹, le profil de tolérance de l'évinacumab rapporté 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) a été jugé acceptable. Par ailleurs, les données de sécurité rapportées 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 ont été cohérentes avec le profil de tolérance observé chez les patients adultes atteints d'HFHo. Il persiste toutefois des incertitudes concernant :

- la réduction notable du taux de HDL-c à la semaine 24, qui reste toutefois dans des valeurs 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 ;
- la survenue possible de cas d'anaphylaxie liés au traitement ;
- les données de sécurité limitées chez les adolescents âgés de plus de 12 ans, bien qu'aucun ajustement posologique ne soit requis selon le RCP pour la population pédiatrique âgée de 12 à 17 ans.

Selon les données internationales de tolérance de l'évinacumab 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, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période couverte par ces rapports.

Le résumé des risques du PGR d'EVKEEZA (évinacumab) (version 1.2, 10/10/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Toxicité embryofœtale
Informations manquantes	– Sécurité à long terme (e.g. > 2 ans) – Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

⁹ EMA - CHMP extension of indication variation assessment report EMA/576403/2023- 9 November 2023:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evkeeza-h-c-5449-0000-epar-assessment-report_en.pdf

¹⁰ Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Évinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):711-720.

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 30 août 2023 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur :

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460124/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale

Dans la population pédiatrique de 5 à 11 ans (qui fait l'objet de cette demande d'accès précoce), le profil de sécurité de l'évinacumab repose sur les données de tolérance de l'étude CL-17100. Dans cette étude, les données de tolérance sont issues de l'analyse de la partie A à la date d'extraction du 11 février 2021 (correspondant à l'analyse finale de cette partie) et de l'analyse poolée des parties B et C à la date d'extraction du 30 Juin 2023 (correspondant à l'analyse finale de l'étude). Les événements indésirables (EI) ont été recueillis jusqu'à 24 semaines après la dernière dose de traitement.

Dans la partie A, les 6 patients ont tous reçu une dose unique d'évinacumab 15 mg/kg par voie IV et cinq d'entre eux (83,3 %) ont rapporté au moins 1 EI. Les EI qui ont été rapportés chez plus d'un patient ont été : carences en vitamine D, toux, douleurs oropharyngées et rhinites allergiques (chacun de ces EI a été rapporté chez 2 patients). Le seul EI considéré comme lié au traitement par évinacumab par l'investigateur a été une extravasation au site d'injection. Aucun EI grave ou sévère n'a été rapporté dans cette partie de l'étude CL-17100.

Dans les parties B et C (données poolées), la durée médiane de traitement par évinacumab a été de 72 semaines et le nombre médian de doses reçues (15 mg/kg en IV toutes les 4 semaines) a été de 18. L'ensemble des 20 patients (n=20) a rapporté au moins 1 EI et 20 % d'entre eux (n=4) ont rapporté au moins 1 EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Trois patients (15 %) ont rapporté au moins 1 EI sévère au cours du suivi et 2 patients (10 %) ont rapporté un EI grave. Aucun patient n'a arrêté le traitement à la suite d'un EI et aucun patient n'est décédé.

Les EI les plus fréquents ont été des cas de COVID-19 (75 %) (en lien avec la période au cours de laquelle l'étude a eu lieu de juin 2020 à juin 2023), des vomissements (30 %), de la fièvre (30 %), des céphalées (30 %) et des douleurs oropharyngées (30 %). Deux patients (10 %) ont rapporté un EI grave au cours de l'étude : une angine sévère et une sténose de valve aortique, tous deux considérés comme non liés au traitement par évinacumab selon les investigateurs.

En ce qui concerne les EI considérés comme liés au traitement par évinacumab par les investigateurs, 4 patients ont été concernés et l'ensemble de ces EI non graves a été résolu sans nécessité de modification du traitement par évinacumab :

- un patient avec une dermatite de contact associée à deux épisodes d'éruption cutanée,
- un patient avec deux épisodes de fatigue à la suite de l'administration du médicament par perfusion ;
- un patient avec des douleurs abdominales associées à de la nausée ;
- un patient avec un gonflement au site d'injection.

Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, 3 patients (15 %) ont présenté un événement allergique, néanmoins aucun cas de réaction anaphylactique n'a été rapporté. Les données sur la croissance des patients ont été suivies tout au long de l'étude et il n'a été observé aucune anomalie sur les différents paramètres évalués (taille, poids, stade Tanner).

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Conformément au RCP chez l'adulte, EVKEEZA (évinacumab) est un traitement uniquement destiné à être administré par perfusion intraveineuse en 60 minutes toutes les 4 semaines.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans d'autres indications

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 5 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 :

- sur les événements MACE (*major adverse cardiac events*) ;
- 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 reçoivent EVKEEZA (évinacumab) en France.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Hypertriglycémie sévère		
Étude CL-1522 (NCT03452228)	Étude de phase II, randomisée en double aveugle, vs placebo, évaluant évinacumab administré par voie IV chez des patients présentant une hypertriglycémie à risque de pancréatite aiguë. Cette étude comportait 3 cohortes selon le type d'hypertriglycémie : 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.	Étude terminée (extension d'indication non susceptible d'être prise en charge dans les 2 prochaines années)

4. Discussion

Au total, la demande d'accès précoce post-AMM d'EVKEEZA (évinacumab) dans la population pédiatrique âgée de 5 à 11 ans repose sur une étude de phase Ib/III (CL-17100), non comparative, multicentrique, composée de 3 parties (partie A de PK/PD, partie B d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines et partie C de suivi de la sécurité d'emploi sur 48 semaines chez les patients des parties A et B), réalisée chez 20 enfants âgés de 5 à 11 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote, en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours (traitement pouvant inclure des statines à la dose maximale tolérée, de l'ézétimibe et/ou une aphérèse des lipoprotéines). **Les résultats du critère de jugement principal de cette étude non comparative (partie B) ont montré qu'après 24 semaines de traitement par évinacumab en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours, le pourcentage moyen de variation du taux de LDL-c a été de -48,3 % (IC95% [-68,8 ; -27,8].** Les résultats sur les critères d'évaluation secondaires ont suggéré une baisse des autres paramètres lipidiques (cholestérol non-HDL, cholestérol total, Apo B et lipoprotéine A) chez les patients traités par évinacumab et il a été rapporté que 78,6 % des patients ont eu une réduction ≥ 50 % du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

La tolérance de l'évinacumab dans la population pédiatrique repose à ce jour sur les données de l'étude CL-1700 qui suggèrent un profil de sécurité acceptable et cohérent avec celui observé chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, avec la fatigue en effet indésirable supplémentaire qui été rapporté chez 3 enfants (15 %).

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

- le très faible effectif de l'étude clinique pédiatrique du fait de la rareté de la maladie ;
- la méthodologie non comparative des résultats issus de l'étude de phase Ib/III (CL-17100) qui ne permet pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique de l'évinacumab par rapport aux alternatives disponibles chez les enfants âgés de 5 à 11 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Une analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux enfants à partir des données existantes chez l'adulte et l'adolescent a toutefois été réalisée par l'EMA et a été jugée acceptable sur la base des résultats de l'essai clinique randomisé ELIPSE-HoFH qui ont démontré la supériorité de l'évinacumab par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-c à 24 semaines (critère de jugement principal biologique) ;
- la présence de déviations majeures au protocole dans l'étude CL-17100 avec des irrégularités vis-à-vis des procédures pour l'ensemble des patients (correspondant majoritairement à un non-respect de l'état de jeûne lors du bilan biologique lipidique pour les patients de la partie B). Néanmoins, selon l'*EPAR - Assessment Report* de l'EMA¹², ces déviations majeures au protocole ne semblent pas avoir d'incidence sur les résultats cliniques de l'étude ;
- l'absence, à ce jour, de données justifiant de l'efficacité de l'évinacumab en termes de morbi-mortalité (événements MACE) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Il est toutefois à noter que le taux de LDL-c est considéré par l'EMA comme un critère de jugement de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires¹³ même si cette validité est néanmoins discutée ;
- le manque de données sur l'efficacité et la tolérance à long terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, et sur la base de l'extrapolation des données cliniques obtenues chez l'adulte et l'adolescent jugée acceptable par l'EMA, un effet de l'évinacumab est attendu sur le taux de LDL-c (critère biologique) dans la population pédiatrique âgée de 5 à 11 ans ayant une HFHo. Néanmoins, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie chez les enfants traités reste à démontrer au regard du caractère lentement évolutif et de la rareté de la maladie. La Commission souligne toutefois l'effort de développement pédiatrique dans une pathologie rare et dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert.

¹² EMA. CHMP extension of indication variation assessment report. EMA/576403/2023. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evkeeza-h-c-5449-0000-epar-assessment-report_en.pdf

¹³ EMA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-clinical-investigation-medical-products-treatment-lipid-disorders_en.pdf

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'EVKEEZA (évinacumab) dans l'indication concernée.

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 dont la prévalence est estimée à 1 cas sur 250 000 à 360 000 personnes. Il s'agit d'une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c dès la naissance 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 aucun traitement n'est actuellement disponible en France chez les enfants de moins de 12 ans ayant une HFHo et qui sont en échec d'un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe avec ou sans aphérèse des LDL.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

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

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

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux enfants âgés de 5 à 11 ans dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie homozygote familiale, en réduisant le cholestérol LDL-c indépendamment de la présence du récepteur des LDL et en favorisant la clairance des lipoprotéines de très basse densité (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 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe avec ou sans aphérèse des LDL, 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 de EVKEEZA (évinacumab) 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, 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 pédiatriques âgés de 5 à 11 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). ».

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.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

6. Annexes

Annexe 1 - Projet de PUT-RD



EVKEEZA
(évinacumab)_AP317