

Décision n°2024.0076/DC/SEM du 21 mars 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité LOJUXTA (lomitapide)

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 les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire AMRYT PHARMACEUTICALS SAS pour la spécialité LOJUXTA (lomitapide) reçue le 3 octobre 2023 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 6 et 16 octobre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 9 et 19 octobre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 27 octobre 2023 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 21 novembre 2023, 12 et 18 décembre 2023 et 18 janvier 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 27 novembre 2023, 22 décembre 2023 et 27 février 2024 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 11 mars 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 13 mars 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament LOJUXTA (lomitapide), dans l'indication « en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients enfants âgés de 5 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), en l'absence d'alternative thérapeutique ».

Le laboratoire AMRYT PHARMACEUTICALS SAS s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

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.

- S'agissant des enfants âgés de 5 à 11 ans il n'existe pas, à ce jour, 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.
S'agissant des enfants âgés de 12 à 17 ans, il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité EVKEEZA (évinacumab), indiquée chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus au même niveau de la stratégie thérapeutique et disponible actuellement en France en accès précoce post-AMM, dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Toutefois, dans cette tranche d'âge, pour les enfants déjà traités par LOJUXTA (lomitapide) à dose stable, efficace et bien tolérée, il est considéré qu'il n'existe pas d'autre traitement approprié dans la mesure où la poursuite du traitement en cours est l'option thérapeutique à privilégier.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée pour les enfants âgés de 5 à 11 ans, et pour les enfants âgés de 12 à 17 ans déjà traités par LOJUXTA (lomitapide) à dose stable, efficace et bien tolérée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- S'agissant des enfants âgés de 5 à 11 ans, LOJUXTA (lomitapide) est présumé innovant car c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge de l'HFHo, en réduisant le cholestérol LDL-c par inhibition sélective de la protéine microsomale de transfert des triglycérides diminuant ainsi la sécrétion de lipoprotéines et les concentrations circulantes de lipides. Il dispose d'un plan de développement jugé 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 médical insuffisamment couvert chez les enfants de 5 à 11 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.
S'agissant des enfants âgés de 12 à 17 ans, LOJUXTA (lomitapide) n'est pas présumé innovant dans la mesure où la spécialité EVKEEZA (évinacumab), indiquée chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus au même niveau de la stratégie thérapeutique et disponible actuellement en France en accès précoce post-AMM, dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient, au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Toutefois, dans cette tranche d'âge, pour les enfants déjà traités par LOJUXTA (lomitapide) à dose stable, efficace et bien tolérée, la poursuite du traitement en cours est l'option thérapeutique à privilégier.

Le collège partage l'appréciation portée par la CT sur le caractère grave, rare et invalidant de la maladie ainsi que sur l'absence de traitement approprié pour les enfants de 5 à 11 ans et sur le fait que la mise en œuvre du traitement ne pourrait être différée pour cette même tranche d'âge si ce traitement remplissait les autres conditions de l'accès précoce.

Cependant, le collège considère d'une part que LOJUXTA (lomitapide) ne peut pas être présumé innovant, au regard notamment de son profil de sécurité associé à la survenue fréquente de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements etc.), du risque d'augmentation du taux des enzymes hépatiques et de stéatose hépatique. Par ailleurs, le collège souligne la méthodologie non comparative des résultats issus de l'étude de phase III APH-19 qui ne permet pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique de LOJUXTA (lomitapide). Au demeurant, EVKEEZA (évinacumab) sera rendu disponible en accès précoce à la suite d'une autre décision du collège de ce jour.

D'autre part, le collège considère que la spécialité EVKEEZA (évinacumab), indiquée chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus au même niveau de la stratégie thérapeutique et disponible actuellement en France en accès précoce post-AMM, dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce et à ce titre, constitue un traitement approprié pour la tranche d'âge 12 – 17 ans et qu'à ce titre, le traitement peut être différé.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

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**

lomitapide

**LOJUXTA 5 mg, 10 mg et 20
mg,**

gélule

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 13 mars 2024

- Hypercholestérolémie familiale homozygote
- Enfant (de 5 ans à 17 ans)

	Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce : – chez les enfants âgés de 5 à 11 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), en l'absence d'alternative thérapeutique ; – chez les enfants âgés de 12 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), uniquement s'ils sont déjà traités par lomitapide à dose stable, efficace et bien tolérée, en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).
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. Chez les enfants âgés de 5 à 11 ans : il n'existe pas, à ce jour, 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. Chez les enfants âgés de 12 à 17 ans : il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité EVKEEZA (évinacumab), indiquée chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus au même niveau de la stratégie thérapeutique et disponible actuellement en France en accès précoce post-AMM, dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient, au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Toutefois, dans cette tranche d'âge, chez les enfants déjà traités par lomitapide à dose stable, efficace et bien tolérée, il est considéré qu'il n'existe pas d'autre traitement approprié dans la mesure où la poursuite du traitement en cours est l'option thérapeutique à privilégier. Chez les enfants âgés de 5 à 11 ans : 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. Chez les enfants âgés de 12 à 17 ans : 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 uniquement chez les enfants déjà traités par lomitapide à dose stable, efficace et bien tolérée. Chez les enfants âgés de 5 à 11 ans LOJUXTA (lomitapide), gélule, 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 par inhibition sélective de la protéine microsomale de transfert des triglycérides diminuant ainsi la sécrétion de lipoprotéines et les concentrations circulantes de lipides ;

- le médicament dispose d'un plan de développement jugé adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert chez les enfants de 5 à 11 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.

Chez les enfants âgés de 12 à 17 ans

LOJUXTA (lomitapide), gélule, dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant dans la mesure où la spécialité EVKEEZA (évinacumab), indiquée chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus au même niveau de la stratégie thérapeutique et disponible actuellement en France en accès précoce post-AMM, dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient, au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Toutefois, dans cette tranche d'âge, chez les enfants déjà traités par lomitapide à dose stable, efficace et bien tolérée, il est considéré qu'il n'existe pas d'autre traitement approprié dans la mesure où la poursuite du traitement en cours est l'option thérapeutique à privilégier.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité dans la population pédiatrique	10
3.2.1 Étude APH-19	10
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	17
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	17
5.2 Absence de traitement approprié	17
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	17
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	17
5.5 Recommandations	18
6. Annexes	18

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 pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « LOJUXTA est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients enfants âgés de 5 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), en l'absence d'alternative thérapeutique. L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéïnémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues. » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 11/03/2024) : « en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients enfants âgés de 5 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), en l'absence d'alternative thérapeutique. L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéïnémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	lomitapide (code ATC : C10AX12) LOJUXTA 2 mg, gélule – Boite de 28 gélules (CIP : 34009 589 042 6 4) LOJUXTA 5 mg, gélule – Boite de 28 gélules (CIP : 34008 939 949 8 6) LOJUXTA 10 mg, gélule – Boite de 28 gélules (CIP : 34008 939 947 5 7) LOJUXTA 20 mg, gélule – Boite de 28 gélules (CIP : 34008 939 948 1 8)
Laboratoire	CHIESI SAS (EXPLOITANT)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure d'octroi) : 31/07/2013 (procédure centralisée) dans le traitement des patients atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale. Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament dans la population adulte avec une obligation pour le titulaire de l'AMM de mettre en place un registre mondial pour une étude d'évaluation observationnelle du lomitapide. Ce registre nommé LOWER (<i>Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry</i>) a pour objectif de recueillir systématiquement des informations sur les résultats de sécurité et d'efficacité auprès des patients traités par le lomitapide. Les prescripteurs sont encouragés à inscrire tous les patients traités par LOJUXTA dans un registre mondial. La dernière évaluation annuelle par le PRAC sur la base des données de ce registres est en cours à la date de publication de cet avis. LOJUXTA (lomitapide) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

	Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce (dépôt prévu pour Q3 2024 selon le laboratoire).
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie-diabétologie-nutrition, pédiatrie ou en médecine interne • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statut particulier • Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	<i>Enfants (âgés de 5 à 10 ans)</i> La posologie initiale recommandée chez les enfants âgés de 5 à 10 ans est de 2 mg une fois par jour. Après 8 semaines, la dose peut être augmentée, en fonction de la réponse en C LDL et sur la base d'une sécurité et d'une tolérance acceptables, à 5 mg, puis, à des intervalles d'au moins 4 semaines, à 10 mg et jusqu'à la dose maximale recommandée de 20 mg. <i>Enfants (âgés de 11 à 15 ans)</i> La posologie initiale recommandée chez les enfants âgés de 11 à 15 ans est de 2 mg une fois par jour. Après 4 semaines, la dose peut être augmentée, en fonction de la réponse en C LDL et sur la base d'une sécurité et d'une tolérance acceptables, à 5 mg, puis, à des intervalles d'au moins 4 semaines, à 10 mg, 20 mg et jusqu'à la dose maximale recommandée de 40 mg. <i>Enfants (âgés de 16 à 17 ans)</i> La posologie initiale recommandée chez les enfants âgés de 16 à 17 ans est de 5 mg une fois par jour. Après 4 semaines, la dose peut être augmentée, en fonction de la réponse en C LDL et sur la base d'une sécurité et d'une tolérance acceptables, à 10 mg, puis, à des intervalles d'au moins 4 semaines, à 20 mg, 40 mg et jusqu'à la dose maximale recommandée de 60 mg. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (PMT).
Mécanisme d'action	L'inhibition de la PMT diminue la sécrétion de lipoprotéines et les concentrations circulantes de lipides transportés par des lipoprotéines, notamment du cholestérol et des triglycérides.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune autre demande de prise en charge n'est en cours au niveau international pour LOJUXTA (lomitapide) dans l'indication faisant l'objet de la demande.
Autres indications de l'AMM	LOJUXTA (lomitapide) est également indiqué « en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ».
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué LOJUXTA (lomitapide) dans l'indication suivante « en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de

	basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV (Avis du 01/07/2015 ¹).
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 13 mars 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (ANHET.f) – 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 auront un accident coronaire avant l'âge de 20 ans.** L'identification précoce de ces enfants et leur prise en charge rapide dans un centre spécialisé est donc cruciale.

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 1^{er} juillet 2015 relatif à la spécialité LOJUXTA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2048964/fr/lojuxta-lomitapide-mesilate-de

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'initiation, dès le diagnostic, d'une statine associée à l'ézétimibe en complément des 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 3^{ème} 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) de LOJUXTA (lomitapide) sont les traitements hypolipémiants utilisés en dernière intention chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 17 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

Le traitement suivant est considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation mais uniquement chez les enfants âgés de 12 ans et plus car aucun traitement n'est actuellement disponible en France

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.

en dernière intention chez les enfants de moins de 12 ans ayant une HFHo et qui sont en échec d'un traitement hypolipémiant optimisé :

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anticorps anti- ANGPTL3				
EVKEEZA (évinacumab) <i>Ultragenyx France SAS</i> Solution à diluer pour perfusion	EVKEEZA (évinacumab) 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 adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale.	30/08/2023 (réévaluation)	SMR important	ASMR IV dans la prise en charge.

Il est à noter qu'à la date de publication de cet avis, EVKEEZA (évinacumab) n'est disponible que dans le cadre d'un accès précoce post-AMM 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 ».

➔ 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

Chez les enfants et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) et non contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé à base de statine, ézétimibe et inhibiteur PCSK9, le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par l'évinacumab (EVKEEZA). Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert en dernière intention chez les enfants et les adolescents de moins de 12 ans ayant une HFHo non contrôlée, chez lesquels il conviendrait de disposer de 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 pré-AMM de LOJUXTA (lomitapide) dans la population pédiatrique repose sur une **étude de phase III (APH-19, NCT04681170), non comparative, multicentrique, d'une durée de 24 semaines, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lomitapide chez des enfants et des adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote et sous traitement hypolipémiant stable (y compris l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité) et en association avec un régime alimentaire pauvre en graisses.**

Cette étude était incluse dans le plan d'investigation pédiatrique de LOJUXTA (lomitapide) et son protocole a été validé par le Comité pédiatrique de l'EMA (décision EMEA-001124-PIP01-10-M05 du PDCO).

Le laboratoire a également fourni les données d'une série de cas publiée en 2019⁶ qui a porté sur 11 patients pédiatriques ayant une HFHo traités par lomitapide et qui sont présentés à titre indicatif dans la partie 3.4- Données d'utilisation ci-dessous.

Pour rappel, chez l'adulte, la demande d'inscription⁷ reposait sur une étude ouverte (AEGR-733-012), ayant comparé l'effet de l'ajout du lomitapide à un traitement hypolipémiant stabilisé en cours (traitement incluant : statines, ézétimibe, fibrates, cholestyramine, niacine et aphérèse le cas échéant), chez 29 patients avec HFHo suivis pendant 26 semaines. Un suivi de la tolérance jusqu'à 78 semaines était également prévu. Après 26 semaines de traitement, l'ajout de lomitapide s'est accompagné d'une réduction du taux de LDL-c chez les 23 patients ayant terminé l'étude ; les taux de LDL-c sont passés de 3,364 g/l [1,52 ; 5,64] à l'inclusion à 1,896 g/l [1,499 ; 2,292], à la fin de l'étude, soit une réduction de 40,1 % [-51.9, -28.2], $p < 0,001$. Les conclusions de la Commission étaient les suivantes : « compte tenu de la méthodologie de l'étude (ouverte, faible effectif), les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence. La Commission regrette l'absence de bras comparateur dans cette étude et le choix méthodologie « ouvert » fait par le laboratoire qui ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet observée d'autant qu'une étude de type croisé aurait pu être réalisée avec un faible nombre de sujets ». En ce qui concerne la tolérance, les principaux effets indésirables observés ont été gastro-intestinaux (93 %) incluant diarrhées (79 %), nausées (65 %), dyspepsie (38 %), vomissements (34 %) et des douleurs abdominales, gênes abdominales, distensions abdominales, constipations et flatulences (20 %). Les effets indésirables les plus graves pendant le traitement ont été des taux anormaux des ALAT observés chez 7 % des patients.

3.2 Synthèse des données d'efficacité dans la population pédiatrique

3.2.1 Étude APH-19

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, non comparative, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lomitapide en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours chez des enfants et des adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote après 24 semaines de traitement.

Les patients inclus étaient âgés de 5 à ≤ 17 ans et avaient une HFHo telle que définie par les critères du groupe de consensus sur l'hypercholestérolémie familiale de l'*European Atherosclerosis Society* (EAS). Leur dosage LDL-c de référence sous traitement hypolipémiant standard (Cmax du LDL-c mesuré immédiatement avant aphérèse du LDL-c, le cas échéant) devait être :

- > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) si aucune maladie cardiovasculaire n'était documentée ;
- ou > 130 mg/dl (3,4 mmol/l) si une maladie cardiovasculaire était établie (définie comme une maladie valvulaire aortique et/ou une athérosclérose coronarienne).

Les patients avec une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) ou sévère (Child Pugh C), une maladie hépatique active et/ou tests de la fonction hépatique anormaux lors de la sélection et les patients avec une insuffisance rénale chronique, une hypertension non contrôlée malgré un traitement médical et une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV (NYHA) ont été exclus de l'étude.

⁶ Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther.* 2019 Jul;36(7):1786-1811. doi: 10.1007/s12325-019-00985-8. Epub 2019 May 17. PMID: 31102204; PMCID: PMC6824397.

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 8 janvier 2014 relatif à LOJUXTA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1719428/fr/lojuxta-lomitapide-hypocholesterolemiant

L'étude a comporté une période d'inclusion de 6 semaines, une phase d'efficacité de 24 semaines et un suivi de la tolérance de 80 semaines supplémentaires (voir Figure 1).

La phase d'efficacité de l'étude a débuté le 14/12/2020 (1^{er} patient inclus) et la clôture des données pour l'analyse principale a eu lieu le 05/12/2022. La phase de sécurité est toujours en cours.

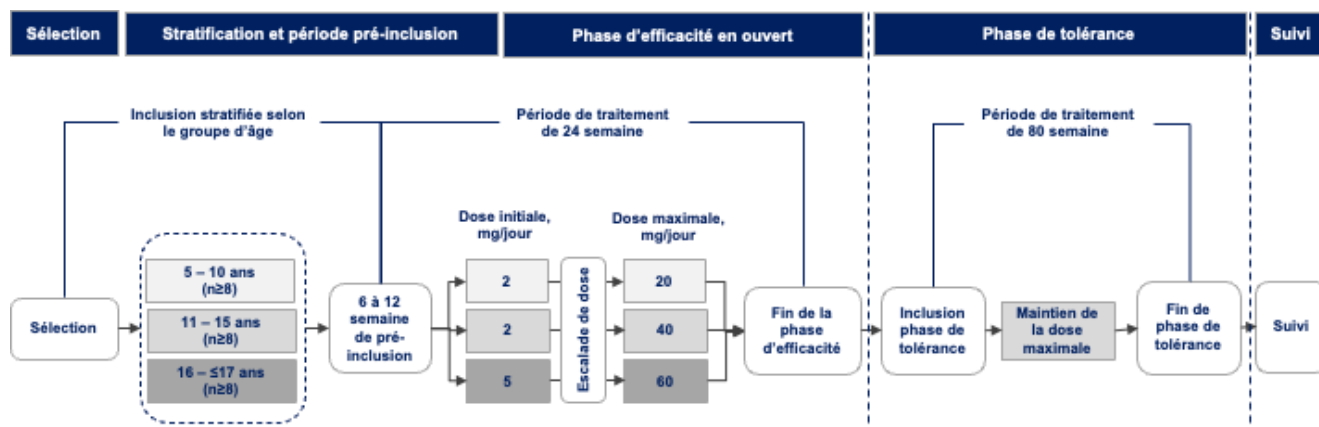


Figure 1 - Schéma de l'étude APH-19

Traitements reçus

L'ensemble des patients (n=43) a reçu, en complément du traitement hypolipémiant standard, le lomitapide administré par voie orale, instauré à la dose initiale recommandée en fonction de l'âge du patient puis augmentée par palier jusqu'à la dose maximale :

- Patients âgés de 5 à 10 ans : posologie initiale de 2 mg/jour et augmentation jusqu'à la dose maximale de 20 mg/jour ;
- Patients âgés de 11 à 15 ans : posologie initiale de 2 mg/jour et augmentation jusqu'à la dose maximale de 40 mg/jour ;
- Patients âgés de 16 à 17 ans : posologie initiale de 5 mg/jour et augmentation jusqu'à la dose maximale de 60 mg/jour.

Lors de la phase de pré-inclusion, les patients devaient avoir un traitement hypolipémiant optimisé selon la prise en charge standard et dont la dose devait être maintenue lors de la phase d'efficacité de 24 semaines. Les traitements suivants ont été autorisés : statines, ézétimibe, fibrates, chélateurs d'acides biliaires et inhibiteurs de PCSK9.

La dose moyenne de lomitapide à la semaine 24 a été de 13,9 mg chez les sujets âgés de 5 à 10 ans et de 24 mg chez les sujets âgés de 11 à 17 ans.

Population de l'étude

L'ensemble des 43 patients inclus dans la phase d'efficacité ont reçu au moins une dose de lomitapide et ont eu une mesure initiale et au moins une mesure post-inclusion du LDL-c :

- **Groupe d'âge 5 à 10 ans : 20 patients ;**
- **Groupe d'âge 11 à 17 ans : 23 patients.**

Au total, 41 patients (95,3 %) ont terminé la phase d'efficacité (semaine 24).

L'analyse de l'ensemble de la population (FAS) a inclus tous les participants ayant reçu au moins une dose de lomitapide et présentant un taux de C-LDL à l'inclusion et au moins un taux C-LDL post-inclusion (N = 43) et était composée de 19 garçons (44 %) et 24 filles (56 %) avec un âge moyen de 10,7 ans (intervalle de 5 à 17 ans).

La majorité des patients (n=38 ; 88,4 %) avaient une confirmation génétique de 2 allèles mutants dont 33 (76,7 %) patients ayant un allèle mutant au locus du gène LDLR.

À l'inclusion dans la phase d'efficacité :

- **91 % des sujets (n=39) étaient traités par une statine** (100 % des patients de 5 à 10 ans et 83 % des patients de 11 à 17 ans),
- **74 % des sujets (n=32) étaient traités par ézétimibe** (60 % des patients de 5 à 10 ans et 87 % des patients de 11 à 17 ans),
- **12 % des sujets (n=5) étaient traités par un inhibiteur PCSK9 (évolocumab)** (aucun patient de 5 à 10 ans et 17 % des patients de 11 à 17 ans),
- **et 44 % des sujets (n=19) recevaient un traitement par aphérèse** (30 % des patients âgés de 5 à 10 ans et 57 % des patients âgés de 11 à 17 ans).

Le taux de LDL-c moyen à l'inclusion sous traitement hypolipémiant stabilisé était de 435,8 mg/dl (152,3 à 902,4 mg/dl) avec un taux plus élevé chez les patients âgés de 5 à 10 ans (538,5 mg/dl [268,3 ; 902,4]) par rapport à ceux âgés de 11 à 17 ans (346,5 mg/dl [152,3 ; 619,0]).

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal était la variation en pourcentage du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion évalué sur la population FAS.

Le principal critère d'évaluation secondaire était le pourcentage moyen de variation des paramètres lipidiques (cholestérol non-HDL, cholestérol total, cholestérol VLDL, Apo B et triglycérides) entre la valeur initiale et la valeur à 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

Après 24 semaines de traitement par lomitapide en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours, le pourcentage moyen de variation du taux de LDL-c a été de -53,5 % (IC95% [-61,6 ; -45,4]) avec un taux moyen de LDL-c de 435,8 mg/dl à l'inclusion et de 176,5 mg/dl à la semaine 24.

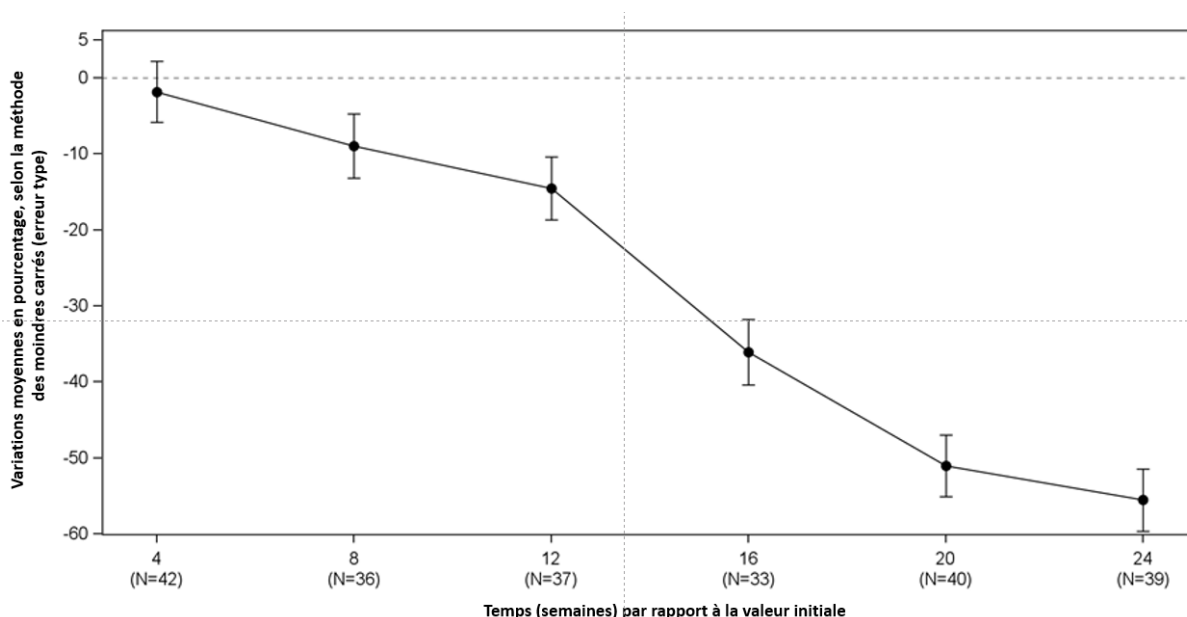


Figure 2 – Étude APH-19 : variations moyennes en pourcentage selon la méthode des moindres carrés du taux de LDL-c par rapport à la valeur initiale jusqu'à la semaine 24 (critère principal d'évaluation ; N = 43)

L'analyse en sous-groupes réalisée chez les patients âgés de 5 à 10 ans (N = 20) et chez les patients de 11 à 17 ans (N = 23) suggère des résultats cohérents avec l'analyse principale et des résultats similaires dans les deux groupes d'âge.

Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires

Les résultats sur les critères d'évaluation secondaires ont suggéré une baisse d'environ 50 % des autres paramètres lipidiques (cholestérol non-HDL, cholestérol total, cholestérol VLDL, Apo B et triglycérides) dans les deux groupes d'âge.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude APH-19 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Pour rappel, chez l'adulte, le lomitapide est commercialisé depuis plusieurs années et conformément au RCP : « il peut provoquer des augmentations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) et une stéatose hépatique. Il n'est pas connu dans quelle mesure la stéatose hépatique associée au lomitapide favorise l'augmentation des taux d'aminotransférases. Bien que des cas de dysfonctionnement du foie (taux élevés des aminotransférases associés à une augmentation de la bilirubine ou du rapport international normalisé (INR, *International Normalized Ratio*) ou d'insuffisance hépatique n'aient pas été rapportés, le lomitapide pourrait induire une stéato-hépatite, pouvant évoluer en cirrhose sur plusieurs années. Les études cliniques étayant la sécurité et l'efficacité du lomitapide dans l'HFHo n'auraient probablement pas permis de détecter ce résultat indésirable, en raison de leur taille et de leur durée ».

Le laboratoire a fourni une analyse agrégée de la tolérance hépatique du lomitapide publiée en février 2023 qui a été réalisée chez les patients adultes issus des études de phase 3 (étude pivot AEGR-733-012⁸ [29 patients] et sa phase d'extension de 5 ans⁹ [19 patients]), du registre LOWER¹⁰ (suivi de 8 ans chez 214 patients) et d'une cohorte italienne issue de l'étude pan-européenne observationnelle¹¹ (suivi de 9 ans chez 34 patients). Cette analyse a rapporté des élévations transitoires légères à modérées des taux de transaminases hépatiques observées sans élévation de la bilirubine qui surviennent principalement au cours des 12 premiers mois de traitement (pendant la titration) nécessitant des ajustements posologiques (nombre de patients concernés non précisé). Seule la cohorte italienne a permis un suivi de la stéatose hépatique par imagerie et les résultats sur 28 patients ont rapporté que 32,1 % d'entre eux (n=9) avaient une stéatose légère et 39,3 % d'entre eux (n=11) avaient une stéatose modérée. Par ailleurs, 7 patients issus de cette cohorte ont présenté une augmentation de la stéatose au cours du suivi. La rigidité hépatique était toutefois normale chez tous les patients traités par lomitapide pendant une période allant jusqu'à 9,5 ans (moyenne de $4,9 \pm 0,9$ kPa).

Le PSUR 12 (*Periodic Safety Update Report*) couvrant la période du 1er août 2021 au 31 juillet 2022 n'a rapporté aucun nouveau signal de sécurité et a conclu que les activités de pharmacovigilance de routine étaient jugées suffisantes pour gérer et surveiller le profil de tolérance du lomitapide dans l'indication de l'AMM.

⁸ Cuchel M, Meagher EA, du Toit TH, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-46.

⁹ Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor Lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017;136(3):332-335.

¹⁰ Underberg JA, Cannon CP, Larrey D et al. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020;14:807-817.

¹¹ D'Erasmo L, Steward K, Cefalu AB, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(5):832-841.

Le résumé des risques du PGR de LOJUXTA (lomitapide) (version 7.0, 22/03/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Événements hépatiques (augmentation des aminotransférases) – Effets gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, perte de poids, malabsorption des vitamines liposolubles, diminution des acides gras essentiels) – Rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë due à une interaction avec les statines
Risques importants potentiels	– Fibrose hépatique – Tumeurs hépatiques primaires – Tumeurs de l'intestin grêle – Tumeurs pancréatiques – Grossesse.
Informations manquantes	– Utilisation pendant la grossesse – Utilisation dans la population pédiatrique – Utilisation avec de l'alcool – Utilisation chez des patients non caucasiens – Maladie hépatique préexistante – Utilisation concomitante avec des agents hépatotoxiques

Dans le cadre d'une mesure complémentaire de minimisation des risques, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir un kit de formation avant le lancement à l'intention de tous les médecins susceptibles de prescrire/utiliser le lomitapide. Ce kit de formation pour les médecins doit contenir :

- le résumé des caractéristiques du produit,
- le guide du prescripteur,
- des brochures destinées aux patients,
- des cartes d'alerte des patients.

Dans la population pédiatrique (qui fait l'objet de cette demande d'accès précoce), le profil de sécurité du lomitapide repose sur les données de tolérance de l'étude APH-19. Dans cette étude, la durée médiane d'exposition au lomitapide a été de 50,9 semaines (maximum de 83,9 semaines), elle était similaire chez les patients âgés de 5 à 10 ans (51,4 semaines) et les patients âgés de 11 à 17 ans (45,0 semaines). L'exposition médiane en mg/jour a été plus faible chez les patients âgés de 5 à 10 ans (14 mg/jour) que chez les patients âgés de 11 à 17 ans (24 mg/jour) et la dose maximale a été atteinte pour 90 % des patients âgés de 5 à 10 ans, 70,6 % des patients âgés de 11 à 15 ans et 50,0 % des patients âgés de 16 à 17 ans.

Au total, 40 patients (93 %) ont eu au moins 1 événement indésirable considéré comme lié au traitement par lomitapide. Parmi eux, 18 patients étaient âgés de 5 à 10 ans et 22 patients étaient âgés de 11 à 17 ans. La majorité des patients (79 %) ont eu des événements d'intensité légère à modérée et seuls 2 patients âgés de 11 à 17 ans ont présenté un événement indésirable non grave ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Au cours de la période de suivi, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20 %) ont été : diarrhée (46,5 %), douleur abdominale (41,9 %), pyrexie (30,2 %), augmentation des ALAT (27,9 %), vomissements (25,6 %), vomissements (23,3%) et COVID19 (20,9 %).

Onze événements d'intensité sévère ont été rapportés chez 5 des patients (11,6 %) : infection du dispositif vasculaire (2), augmentation des enzymes hépatiques, douleur de poitrine, dyspnée, embolie pulmonaire, anémie, troubles tendineux, et occlusion du dispositif. Chez un patient, les événements d'intensité sévère (douleur de poitrine et dyspnée) ont été suivis par un événement menaçant le pronostic vital (artériosclérose aortique) qui a été considéré comme lié au traitement par lomitapide.

Il n'y a pas eu de décès observé sous lomitapide dans cette étude.

Des EI d'intérêt particuliers ont été rapportés chez 5 patients (11,6 %) dont :

- des anomalies hépatiques : 2 patients ont présenté des EI non graves de stéatose hépatique (dont 1 patient qui a également présenté un EI non grave d'hépatomégalie) et 1 patient a présenté un EI grave d'augmentation des enzymes hépatiques ;
- des troubles gastro-intestinaux : 2 patients ont présenté des EI non graves de diarrhée à J60 et ont décidé d'arrêter l'étude.

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les données d'une série de cas publiée en 2019¹² qui a porté sur 11 patients pédiatriques ayant une HFHo traités par lomitapide dont l'âge moyen à l'initiation du traitement était de $11,6 \pm 1,1$ ans (intervalle de 4 à 16 ans) et dont la majorité était de sexe masculin (64 %). À l'exception d'un patient, tous présentaient une maladie cardiovasculaire établie. Avant l'initiation du traitement par lomitapide, l'ensemble des patients étaient traités par une association de statines et d'ézétimibe et 36,4 % (4/11) des patients recevaient également des aphérèses (tous âgés de plus de 12 ans). Les patients n'étaient pas contrôlés par leur traitement hypolipémiant à l'inclusion avec une moyenne du taux de LDL-c de $419,9 \pm 74,6$ mg/dL (min – max : 81 – 833 mg/dL). La dose moyenne de lomitapide a été de $24,5 \pm 4,3$ mg/jour pendant $20,0 \pm 2,9$ mois en complément d'un traitement hypolipédiant standard (y compris par aphérèse des lipoprotéines chez 5 patients).

Les résultats de cette étude observationnelle rapportent une réduction du taux moyen de LDL-c de -58,4% $\pm$ 6,8%, passant de $419,9 \pm 74,6$ mg/dl à l'inclusion à $176,7 \pm 46,3$ mg/dl au nadir.

Ces résultats issus de données observationnelles doivent être interprétés avec prudence compte tenu de leur nature exploratoire et des limites liées à l'hétérogénéité des protocoles de soins entre les centres, à la variabilité de la durée d'exposition au lomitapide et aux problèmes d'accès et d'observance au lomitapide.

3.5 Modification du parcours de soins

Conformément au RCP chez l'adulte, LOJUXTA (lomitapide) est un traitement par voie orale qui doit être instauré et surveillé par un médecin qualifié dans la prise en charge des patients atteints de dyslipidémie. La dose doit être augmentée progressivement, afin de minimiser l'incidence et la gravité des effets indésirables gastro-intestinaux et les augmentations des aminotransférases. Les patients doivent suivre un régime apportant moins de 20 % des calories sous forme de graisses avant de commencer le traitement par LOJUXTA (lomitapide) et poursuivre ce régime pendant le traitement. De plus, l'instauration du traitement par ce médicament ne doit être envisagée qu'après une investigation appropriée du bilan hépatique réalisée par un hépatologue et seulement lorsque les anomalies avant traitement sont expliquées ou résolues.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Au total, la demande d'accès précoce dans la population pédiatrique de LOJUXTA (lomitapide) repose sur une étude de phase III (APH-19, NCT04681170), non comparative, multicentrique, d'une durée de 24 semaines, réalisée chez 43 enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'une

¹² Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther.* 2019 Jul;36(7):1786-1811. doi: 10.1007/s12325-019-00985-8. Epub 2019 May 17. PMID: 31102204; PMCID: PMC6824397.

hypercholestérolémie familiale homozygote, en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours (traitement pouvant inclure : statines, ézétimibe, fibrates, chélateurs d'acides biliaires, inhibiteurs de PCSK9 et/ou aphérèse). **Les résultats du critère de jugement principal de cette étude non comparative ont montré qu'après 24 semaines de traitement par lomitapide en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours, le pourcentage moyen de variation du taux de LDL-c a été de -53,5 % (IC95% [-61,6 ; -45,4] ; $p < 0,0001$), avec un taux moyen de LDL-c de 435,8 mg/dl à l'inclusion et de 176,5 mg/dl à la semaine 24.**

La tolérance du lomitapide dans la population pédiatrique repose à ce jour sur les données de l'étude APH-19 qui suggèrent un profil de sécurité similaire à celui déjà connu chez l'adulte avec la survenue fréquente de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements...) et un risque d'augmentation du taux des enzymes hépatiques et de stéatose hépatique.

Par ailleurs, 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 III APH-19 qui ne permet pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique du lomitapide chez les enfants âgés de 5 à 17 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote ;
- l'absence, à ce jour, de données comparatives justifiant de l'efficacité du lomitapide en termes de morbidité (événements MACE) dans l'ensemble des populations concernées par l'AMM. 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, notamment hépatique, dans la population pédiatrique ;
- les contraintes liées au régime alimentaire pauvre en graisses associé à la prise du lomitapide pour améliorer la tolérance digestive ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, un effet du lomitapide est attendu sur le taux de LDL-c (critère biologique) dans la population pédiatrique âgée de 5 à 17 ans ayant une HFHo. Néanmoins, compte tenu de l'absence de données comparatives, l'impact supplémentaire du lomitapide 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.

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 de LOJUXTA (lomitapide) 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

Chez les enfants âgés de 5 à 11 ans : il n'existe pas, à ce jour, 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.

Chez les enfants âgés de 12 à 17 ans : il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité EVKEEZA (évinacumab), indiquée chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus au même niveau de la stratégie thérapeutique et disponible actuellement en France en accès précoce post-AMM, dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient, au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Toutefois, dans cette tranche d'âge, chez les enfants déjà traités par lomitapide à dose stable, efficace et bien tolérée, il est considéré qu'il n'existe pas d'autre traitement approprié dans la mesure où la poursuite du traitement en cours est l'option thérapeutique à privilégier.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Chez les enfants âgés de 5 à 11 ans : 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.

Chez les enfants âgés de 12 à 17 ans : 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 uniquement chez les enfants déjà traités par lomitapide à dose stable, efficace et bien tolérée.

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

Chez les enfants âgés de 5 à 11 ans

LOJUXTA (lomitapide), gélule, 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 par inhibition sélective de la protéine

microsomale de transfert des triglycérides diminuant ainsi la sécrétion de lipoprotéines et les concentrations circulantes de lipides ;

- le médicament dispose d'un plan de développement jugé adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert chez les enfants de 5 à 11 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.

Chez les enfants âgés de 12 à 17 ans

LOJUXTA (lomitapide), gélule, dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant dans la mesure où la spécialité EVKEEZA (évinacumab), indiquée chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus au même niveau de la stratégie thérapeutique et disponible actuellement en France en accès précoce post-AMM, dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient, au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Toutefois, dans cette tranche d'âge, chez les enfants déjà traités par lomitapide à dose stable, efficace et bien tolérée, il est considéré qu'il n'existe pas d'autre traitement approprié dans la mesure où la poursuite du traitement en cours est l'option thérapeutique à privilégier.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de LOJUXTA (lomitapide) :

- chez les enfants âgés de 5 à 11 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), en l'absence d'alternative thérapeutique ;
- chez les enfants âgés de 12 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), uniquement s'ils sont déjà traités par lomitapide à dose stable, efficace et bien tolérée, en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).

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

LOJUXTA 5 mg, 10 mg et 20 mg,, 13 mars 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr