



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 avril 2024

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Audition Réévaluation ASMR : EVKEEZA 150 mg/ml (évinacumab) (CT-20698) – Audition Extension d’indication : EVKEEZA 150 mg/ml (HFHo âgés de 5 à 11 ans) (évinacumab) (CT-20699) ULTRAGENYX FRANCE SAS

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à EVKEEZA. Est-ce que le laboratoire Ultragenix est là ?

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n’y a pas de dépôt.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bonjour au laboratoire Ultragenix. Vous avez demandé une audition pour votre produit EVKEEZA dans l’indication à la fois chez l’adulte et chez l’enfant de 5 à 11 ans. Notre chef de projet va présenter le dossier. Vous aurez ensuite un quart d’heure pour nous présenter l’argumentation. Nous aurons une dizaine de minutes pour discuter avec vous.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez donc le laboratoire Ultragenix pour une audition sur la spécialité EVKEEZA, évinacumab 150 mg/ml, solution individualisée pour perfusion. Cette audition concerne deux dossiers puisqu’elle fait suite à la réévaluation examinée par la CT chez l’adulte et l’adolescent âgé de 12 ans et plus, ainsi qu’à l’examen par la CT de l’extension de l’indication pédiatrique chez les 5 à 11 ans.

Pour rappel, en ce qui concerne le dossier de réévaluation chez l’adulte et l’adolescent, l’évinacumab s’administre par voie intraveineuse. Il s’agit d’un anticorps monoclonal humain recombinant angiopoïétine like 3 qui a une action hypocholestérolémiante. La liste concernée pour le droit commun est la liste des spécialités agréées aux collectivités 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 pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d’hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

Dans cette indication, cette spécialité a obtenu l’AMM par procédure centralisée en juin 2021 sous circonstances exceptionnelles, c’est-à-dire que conditionnelles dans l’attente des résultats d’une étude de tolérance, l’étude PASS. Depuis juin 2023, la HAS a octroyé un accès précoce post-AMM à cette spécialité dans cette même indication.

Si je fais un rappel des évaluations antérieures par la commission :

Lors de la première demande d’inscription du 19 octobre 2022, la commission avait octroyé un service médical rendu important dans l’indication de l’AMM. Elle avait octroyé une amélioration du service médical rendu mineur de niveau IV dans la stratégie thérapeutique compte tenu de la démonstration de supériorité et d’efficacité de EVKEEZA par rapport au placebo sur la réduction du taux de LDL-cholestérol dans une étude randomisée en double aveugle multicentrique qui avait montré une réduction du taux de LDL-cholestérol de -49 %, donc une quantité d’effets qui avait été jugée importante. Compte tenu également du besoin médical insuffisamment couvert, du profil de tolérance de l’évinacumab qui avait été jugé

acceptable à ce jour. Mais au regard d'incertitude sur le profil de tolérance du fait d'un nouveau mécanisme d'action et d'un recul limité en termes de sécurité, de l'absence de données sur les critères cliniquement pertinents de morbi-mortalité, de l'absence de comparaison directe par rapport à d'autres hypolipémiants dans cette indication et de l'absence de données robustes de qualité de vie. En ce qui concerne la place dans la stratégie thérapeutique, la commission avait jugé que EVKEEZA était un traitement de dernière intention en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé, incluant au moins une statine, l'ézétimibe et un inhibiteur PCSK9 (évolocumab), avec ou sans aphérèse des LDL.

Il y a eu ensuite une réévaluation à la demande du laboratoire le 30 août dernier et la commission avait jugé que les nouvelles données présentées, fondées sur l'analyse intermédiaire de l'étude d'extension en ouvert OLE avec un suivi médian de traitement de 24 mois, n'étaient pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de EVKEEZA.

Il y a eu une nouvelle réévaluation le 27 mars dernier. Les nouvelles données présentées, fondées sur l'analyse finale exploratoire de l'étude d'extension en ouvert OLE avec un suivi médian de traitement de 24 mois et sur les résultats d'une comparaison indirecte de la survie sans événement cardiovasculaire à partir de deux sources de données, les patients français de l'étude d'extension OLE et cohorte de patients issus du registre national REFERCHOL, n'étaient pas de nature à modifier les précédentes conclusions, Commission, à savoir un SMR important et une ASMR IV chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus.

Chez l'enfant, il y a eu un examen le 27 mars dernier dans la population de 5 à 11 ans. La liste concernée était également les spécialités agréées aux collectivités, la liste hospitalière, toujours dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote chez les patients pédiatriques âgés de 5 à 11 ans. L'indication pédiatrique a eu une AMM par procédure centralisée le 11 décembre 2023, toujours sous circonstances exceptionnelles. En parallèle de cette demande d'inscription en droit commun, nous avons également évalué une demande d'accès précoce et la HAS a octroyé un accès précoce post-AMM dans cette indication pédiatrique.

Pour cette extension de l'indication pédiatrique, la commission, le 13 mars dernier, avait conclu à un service médical rendu important dans l'indication de l'AMM, une amélioration du service médical rendu mineur de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, compte tenu de la démonstration d'une réduction de taux de LDL-cholestérol de -48,3 % à 24 semaines, dans une étude non comparative, mais dont les résultats étaient cohérents avec ceux obtenus chez l'adulte et l'adolescent. Compte tenu également de l'extrapolation considérée comme valide par l'EMA des données d'efficacité de l'évinacumab aux enfants à partir des résultats obtenus chez l'adulte et l'adolescent dans l'étude pivot ELIPSE, compte tenu du besoin médical insuffisamment couvert, du profit de tolérance de l'évinacumab dans la population pédiatrique jugée acceptable, compte tenu du besoin médical insuffisamment couvert, au regard des incertitudes sur le profil de tolérance et d'un recul limité chez l'enfant, de l'absence de données sur les critères cliniquement pertinents de morbi-mortalité, de l'absence de données comparatives et de l'absence de données robustes de qualité de vie. La place dans la stratégie thérapeutique, selon la commission, est la même que pour l'adulte, traitement de dernière intention en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé, incluant pour l'enfant une statine au moins et l'ézétimibe avec ou sans aphérèse des LDL.

Pour rappel, la commission avait souhaité disposer de données supplémentaires concernant cette population pédiatrique issue d'un registre exhaustif de patients traités par EVKEEZA qui permettrait la description des caractéristiques des antécédents et l'évolution clinique des patients, avec le suivi de la survenue d'événements cardiovasculaires et le suivi du profil de tolérance. La commission avait recommandé de s'appuyer sur la cohorte REFERCHOL.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Vous avez la parole pour un quart d'heure.

M^{me} BEGAUD.- Merci beaucoup. Bonjour à tous. Effectivement, nous revenons aujourd'hui dans le cadre de l'évaluation par la commission de notre spécialité EVKEEZA, indiquée dans cette maladie très rare qui est l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Notre spécialité a obtenu son AMM pour la population > 12 ans. Récemment, en décembre 2023, son indication s'étend à la population > 5 ans, dossier soumis à la Commission de Transparence en décembre dernier. Ces deux dossiers font l'objet de cette audition pour laquelle nous revendiquons un SMR important et une ASMR III, les premières évaluations de la commission pour ces deux populations ayant conduit à un SMR important et une ASMR IV. Nous souhaitons, lors de cette audition, discuter du niveau d'ASMR fait par la commission.

La première évaluation rendue par la Commission de Transparence date d'octobre 2022. À cette époque, nous avons soumis les résultats de l'étude pivot EVKEEZA, une étude de phase III incluant 65 patients et d'une durée de 48 semaines. Cette étude randomisée en double aveugle a une méthodologie robuste reconnue par les membres de la commission. Elle démontre, de façon significative, une efficacité assez inédite sur la réduction du LDL-c de près de 50 % pour tous les patients, quels que soient leurs génotypes, couplée à un très bon profil de tolérance. Cette robustesse de l'étude et la quantité d'effets couplés au bon profil de tolérance ont conduit la commission à voter à 50 % pour l'ASMR III, la double voix du Président ayant fait pencher la balance vers l'ASMR mineur de niveau IV.

Depuis cette première évaluation, nous n'avons eu de cesse que d'apporter des preuves supplémentaires à ce dossier qui était déjà assez solide en démontrant le maintien d'efficacité, le maintien de la bonne tolérance, à long terme sur près de quatre ans, sur une population de plus en plus importante, 116 patients. Nous avons développé une nouvelle étude, obtenue l'AMM sur la population pédiatrique, 5-11 ans, avec des résultats d'efficacité et de tolérance identiques à celles obtenues chez l'adulte. Nous avons aussi apporté des preuves en vie réelle d'impact de l'EVKEEZA sur la morbi-mortalité, l'impact sur la plaque d'athérome, l'absence d'événements cardiovasculaires. Bref, toutes ces preuves scientifiques ont été reconnues par les experts de la commission et validées par les praticiens, experts de la maladie, dans le cadre du suivi de leurs patients en vie réelle.

Malgré cela, la commission n'a pas relevé l'ASMR de EVKEEZA au niveau modéré, comme nous le demandions. C'est pour cela qu'aujourd'hui, afin d'apporter à la commission tous les arguments nécessaires à la reconnaissance de la valeur de ce produit, nous avons convié deux experts de la maladie et de la prise en charge des patients qui ont accepté d'intervenir et de partager leur expertise de la maladie, leur expérience et leur conviction sur l'utilisation de

EVKEEZA, aussi bien dans les essais qu'en vie réelle :

- Professeur Sophie Béliard, PUPH à la PHM. Le Professeur Béliard est coordinatrice du Registre français national de l'hypercholestérolémie familiale (REFERCHOL) et est responsable du nouveau centre de référence maladie rare CEDRA.
- Aux côtés du Professeur Béliard, nous avons convié le Docteur Antonio Gallo, MCU-PhD à l'APHP Pitié-Salpêtrière, le centre historique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Le Docteur Gallo est également membre du registre REFERCHOL et du Centre de référence CEDRA.

En plus de faire un bref rappel sur la maladie et le besoin médical non couvert, ils vont répondre aux objections récentes de la Commission de Transparence.

Professeur Béliard, je vous passe la parole.

M^{me} Pr BELIARD-LASSERRE. - Monsieur le Président, bonjour. Bonjour à tous les membres de la commission. Effectivement, je vais intervenir avec mes deux casquettes aujourd'hui. La première, en tant qu'experte de la maladie puisque je coordonne REFERCHOL et le nouveau centre qui vient d'être labellisé dans le cadre du PNMRA. Il s'agit de la création d'un centre. La forme homozygote de l'hypercholestérolémie familiale est la maladie phare de CEDRA. Ma deuxième casquette aujourd'hui est celle d'utilisatrice de l'EEVKEEZA puisque avec le Docteur Gallo, on a maintenant six ans d'expérience d'EEVKEEZA chez nos patients avec la forme rare homozygote.

Je vais faire un très bref rappel parce que je pense que ce sont des choses qui sont dans le dossier et que vous connaissez bien maintenant, en remettant en avant les quelques points très essentiels sur la maladie :

Il ne s'agit pas seulement d'une maladie rare, mais il s'agit d'une maladie très rare, c'est-à-dire qu'on n'est pas avec une prévalence de 1/2 000 avec plusieurs dizaines de milliers de patients en France mais avec une prévalence de 1/300 000, c'est-à-dire que la prévalence française est d'environ 200 patients. On a une toute petite population, ce qui explique pourquoi les essais cliniques sont compliqués dans cette population.

Deuxième point très important, c'est la sévérité de la maladie. Il faut insister là-dessus. Cette sévérité est due à des taux de cholestérol très élevés entre 5 et 15 g/L depuis la naissance, qui confèrent des dépôts athéromateux très sévères dans les coronaires et la racine de l'aorte dès les premières semaines de vie. C'est pour cela que l'on voit des enfants qui ont déjà des coronaires bouchées, des sténoses valvulaires aortiques et des histoires de vie assez catastrophiques, avec souvent des morts subites chez les petits de moins de 5 ans. On a tous, dans nos centres, plusieurs enfants qu'on suit, qui ont déjà eu des stents sur les coronaires, ce qui est très compliqué chez ces petits, ou des pontages aortocoronariens.

C'est une maladie extrêmement sévère, dans laquelle nous allons devoir empiler les

Commission de Transparence

Audition Réévaluation ASMR : EVKEEZA 150 mg/ml (évinacumab) (CT-20698) – Audition Extension d'indication : EVKEEZA 150 mg/ml (HFHo âgés de 5 à 11 ans) (évinacumab) (CT-20699) ULTRAGENYX FRANCE SAS

traitements hypolipémiants pour essayer d'avoir des baisses du LDL-c. Malgré le *standard of care* actuel, les patients continuent à faire des événements cardiovasculaires, avec des événements en général autour de la trentaine. Dans REFERCHOL, la moyenne d'âge est 33 ans du premier événement cardiovasculaire. Des recommandations internationales ont été établies l'année dernière préconisant une prise en charge médicamenteuse dès le diagnostic, c'est-à-dire le plus tôt possible, dès la toute petite enfance.

Malgré les traitements et l'arsenal thérapeutique dont on dispose, malheureusement, les patients continuent à faire des événements cardiovasculaires. Il y a deux raisons à cela :

- En partant d'un taux de LDL à 8,9 gr/L, arriver en dessous d'un gramme, 0,7 ou 0,55, c'est très compliqué, il faut empiler les différents médicaments et on n'y arrive pas avec les traitements actuels.
- La majorité des traitements disponibles nécessite, pour être efficace, d'avoir un récepteur au LDL fonctionnel. Malheureusement, cette maladie est caractérisée par une non-fonctionnalité de ces récepteurs, donc les médicaments classiques marchent moins bien. Les statines, c'est 25 % de baisse du taux de cholestérol, au mieux, et les anti-PCSK9 marchent très rarement, puisqu'il faut une activité LDL-r résiduelle, ce qui est très rarement le cas chez nos patients.

On a deux traitements actuellement dont l'efficacité ne passe pas par le récepteur au LDL et on a quand même des soucis importants de tolérance et d'acceptabilité de ces deux traitements qui font qu'en France, on a très peu de patients sous aphérèse ou sous lomitapide :

Le lomitapide peut permettre une baisse de 50 % du LDL-c, ce qui est très bien, mais pour atteindre cette baisse, il faut de très fortes doses. On le voit en vraie vie, à cause de l'intolérance digestive, on n'arrive pas à monter à ces très fortes doses, donc on n'a pas les 50 % de baisse. Ensuite, il y a un régime drastique très pauvre en graisse qu'on a du mal à mettre en place, qui est souvent refusé par les patients. En plus, il y a une mauvaise tolérance hépatique avec un surrisque de stéatose. Comme on a pas mal de patients en obésité dans ces populations défavorisées, c'est très compliqué. Il y a peu de patients qui en bénéficient.

L'autre traitement, ce sont les LDL-aphérèse. L'accessibilité est très limitée à seulement quelques centres en France. Par exemple, à Marseille, des gens viennent de Cannes, de Nice, de Corse, pour faire les séances dans notre centre, c'est complexe. Peu de gens acceptent. L'efficacité est limitée parce qu'autant, il y a une baisse aiguë du LDL de 70 % tout de suite après la séance, mais cela remonte très vite. Donc, la baisse moyenne du LDL, c'est 30 % avec des séances toutes les semaines. On n'arrive pas, avec ces traitements, à faire baisser le LDL comme on le voudrait.

Effectivement, depuis six ans, nous avons pu faire notre expérience propre dans les différents

centres français avec l'EVKEEZA qui a un mode d'action tout à fait original. Je vais très peu le détailler, ce n'est pas le sujet, c'est un anticorps humanisé dirigé contre la protéine ANGPTL3. Quand on inhibe cette protéine, on va inhiber la fabrication des lipoparticules qui contiennent du cholestérol et on va favoriser leur catabolisme, qui fait qu'elles vont être plus vite éliminées du sang par des voies qui ne passent pas par le récepteur au LDL. Là, on a une baisse de 50 %. Il y a une dose unique pour tous les patients, enfants et adultes. On a une baisse de 50 % chez tous nos patients qui se maintient dans le temps.

Pour nous, ça a été une vraie révolution thérapeutique puisque c'est la première fois que nous voyons nos patients qui ont un LDL à l'objectif en dessous de 1 gr/L, ce qu'on n'avait jamais vu jusque-là. On a certains patients chez qui nous avons déjà pu arrêter les séances d'aphérèse, c'est un vrai plus pour leur qualité de vie. On a d'autres patients chez qui on peut espacer les séances tous les 15 jours ou trois semaines. La tolérance est excellente. Pour nous, ce qui est très important, c'est d'avoir un traitement anticipé pour les enfants. Je vous l'ai dit, il faut commencer le plus tôt possible pour diminuer la charge athérogène qui est déjà présente dès les premières années de vie.

Je repasse la parole à Madame Bégaud.

M^{me} BEGAUD.- Merci Professeur Béliard. Comme nous le mentionnons au début de cette audition, malgré tout le développement et les preuves apportées, les arguments avancés par la commission sont toujours les mêmes pour justifier l'absence d'une reconnaissance d'une ASMR modérée de niveau III.

Je passe la parole au Docteur Gallo qui va venir sur chacun de ces points affichés sur cette slide.

M. le P^r CLANET, Vice-Président. Je précise qu'il reste cinq minutes. Excusez-moi, il y a deux dossiers.

M^{me} BEGAUD.- Oui, il y a deux dossiers. On avait 20 minutes.

M. le D^r GALLO.- Bonjour à tous. Le premier point concerne les faibles effectifs des études cliniques dans le cas des maladies rares. Je rebondis très rapidement sur ce que vient de dire le Professeur Béliard. Il ne s'agit pas d'une maladie rare, on est dans la maladie très rare. Avoir des effectifs conséquents pour des études d'efficacité et de morbi-mortalité cardiovasculaire, c'est très difficile, voire impossible dans ces pathologies. Il y a une méta-analyse récente qui témoigne du fait qu'il n'y a qu'un quart des études sur des maladies rares qui présentent plus de 100 sujets dans leurs études. Les études pour le développement d'EVKEEZA comportaient 116 patients. Elles sont représentatives d'une très bonne partie de cette population, ce qui correspond d'ailleurs à plus de 50 % de la population cible en France. On est sur 200 patients à peu près en France. Encore plus rare, avoir des études en population pédiatrique. À nouveau, on est encore sur une représentabilité qui est encore plus importante.

Un deuxième point concernant le comparateur. L'étude comparative entre EVKEEZA et l'autre médicament, LOJUXTA, n'est pas réaliste du simple fait que la modalité d'action, la modalité d'administration et le profil de tolérance de ces deux médicaments sont extrêmement

différents. Si on allait sélectionner deux populations pour essayer de comparer l'efficacité des deux traitements, on serait forcément dans un biais de sélection. Comme le Professeur Béliard le disait, on ne proposerait jamais du LOJUXTA un patient homozygote en situation d'obésité, avec un diabète, donc on n'aurait pas eu deux populations équilibrées à comparer pour évaluer l'efficacité des deux produits.

Ceci est encore plus important dans la population de la petite enfance, chez les moins de 12 ans, parce qu'il n'y a pas d'AMM du LOJUXTA chez les moins de 18 ans. Il n'y a aucun comparateur avant l'âge de 12 ans. Effectivement, pour les enfants, mis à part le REPATON, qui est un inhibiteur de PCSK9, qui a une AMM à partir de l'âge de 10 ans, ne va pas être efficace du tout dans les formes plus graves. Il n'y a pas de comparateur dans cette population pédiatrique. Effectivement, une étude non comparative était la seule alternative pour une évaluation de l'efficacité dans cette population. Je précise aussi, avec ma casquette de cliniciens, que tous les médicaments que l'on propose aux petits enfants avec cette pathologie, on les prescrit hors AMM.

L'autre point concernait les études de morbi-mortalité. On est à nouveau dans la maladie rare, voire très rare. Il n'y a pas d'étude à visée cardiovasculaire dans cette pathologie. Il n'y en a jamais eu et il n'y en aura jamais, du fait qu'on est dans la maladie rare. Il y a des éléments de preuve indirects, mais qui restent très forts. On l'a vu après l'introduction des statines et la duplication de la durée de survie de ces patients. On a maintenant des études sur un suivi de trois ans et demi et une expérience de six ans qui ne nous a montré aucun événement cardiovasculaire au cours du suivi chez les patients traités par évinacumab.

On a pu comparer cette cohorte de patients français traités par évinacumab avec la cohorte REFERCHOL. On a la chance et la richesse d'avoir ce registre national qui nous permet, sur 200 patients, de choisir des patients atteints de la même pathologie et de la même gravité pour évaluer l'efficacité de ce traitement au cours du suivi. C'est ce que l'on a pu mettre en évidence dans cette étude qui va bientôt être ATVB, une revue de Rang A. On a pu montrer que ces 12 patients traités par évinacumab au cours des trois ans et demi du suivi médian, comparés à des patients qui ont été appariés à plus ou moins le même âge, tous sous traitement maximum possible, tous dans le *standard of care*, donc ils étaient tous traités par aphérèse en plus des statines, l'ézétimibe, on a observé une incidence de 25 % d'événements cardiovasculaires dans cette cohorte de contrôle. On a eu 13 événements pour 5 patients dans ce groupe témoin, ce qui témoigne, malgré la présence d'un traitement adapté qui correspond à ce que l'on a à disposition actuellement, d'une évolutivité très significative de cette pathologie, donc de l'insuffisance de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible.

En rapport aux remarques qui avaient été faites lors des auditions précédentes, que l'on a reçues par le *reviewer* statisticien de la revue, sur exactement la même durée de suivi des deux groupes, on a retrouvé à nouveau des résultats significatifs en termes de bénéfices cardiovasculaires. Je précise que c'était une étude très attendue par la communauté internationale. C'est la première fois qu'on a pu montrer, à relativement court terme, un bénéfice cardiovasculaire associé à un traitement dans une population de cette gravité et de cette rareté.

Le dernier point concerne le profil de tolérance de ce traitement. C'est très rassurant parce qu'on a maintenant une expérience de six ans. Au cours de ces six ans, aucun effet secondaire n'a été détecté chez les patients traités. Aucun patient n'est sorti de l'étude à cause d'une intolérance ou qui a dû arrêter le traitement à cause d'une intolérance. Les données à quatre ans confirment cette efficacité et un profil de tolérance assez exceptionnel de ce traitement par rapport aux autres.

Je me permets de faire un petit retour sur la qualité de vie de ces patients. C'est ce qu'ils nous disent en consultation. Même quand on leur propose cette option thérapeutique, ils sont ravis. Ils n'y croyaient même pas parce qu'il y a quelques années, ils ne voyaient pas d'options. L'annonce du diagnostic de cette pathologie était, pour certains d'entre eux, l'annonce de la mort. Voir cette trajectoire de vie complètement basculée par ce nouveau traitement, c'est un grand tournant dans la prise en charge de cette pathologie.

Je vous remercie.

M^{me} BEGAUD.- Merci beaucoup Professeur Béliard et Docteur Gallo pour vos interventions. Mesdames, Messieurs, nous parlons d'une maladie très rare avec des patients en impasse thérapeutique. Comme le Professeur Béliard l'a mentionné, dans un article publié dans l'édition Grand Angle du mois de mars 2023, EVKEEZA a été reconnu par les experts comme une révolution thérapeutique des quarante dernières années. Ce produit répond clairement à un besoin médical non couvert important. Son développement clinique a été d'une robustesse rarement observée dans les maladies ultra-rares, comme l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

On estime la population cible, comme ça dit Monsieur Gallo, à 200 patients. On a eu un développement clinique avec plus de 130 patients inclus, 116 plus 20 dans la pédiatrie, qui représenterait quasiment les trois quarts de la population des patients français. EVKEEZA est aussi le seul produit qui bénéficie d'une AMM étendue à la population pédiatrique à partir de 5 ans, alors même que les experts ont rappelé à quel point il était essentiel de traiter les patients le plus tôt possible. Il s'agit d'un vrai progrès important et d'un espoir pour les patients atteints d'HFHo, tant en termes d'efficacité que de tolérance, avec un impact sur la morbidité de cette maladie qui est insidieuse.

La valeur ajoutée de EVKEEZA a été reconnue lors des différentes évaluations par les membres de la commission et pour beaucoup d'entre vous, elle justifiait d'une ASMR III. Depuis la première évaluation, nous avons démontré notre engagement à répondre aux objections et questions de la CT en renforçant notre niveau de preuve et en étendant l'indication de la population pédiatrique à une population pédiatrique qui est démunie de traitement. À chaque fois, les arguments complémentaires apportés renforçaient encore le niveau de preuve de la valeur ajoutée d'évinacumab en faveur d'une ASMR II.

Si l'on considère aujourd'hui toutes les preuves apportées, la reconnaissance de la valeur thérapeutique assez inédite de EVKEEZA par les praticiens experts de la maladie qui soignent ces patients depuis des années, le fort besoin thérapeutique de cette maladie rare, nous ne pouvons accepter que l'ASMR ne soit que mineur. Ultragenix a pris des risques en choisissant

un développement clinique extrêmement robuste et ambitieux. Je ne sais pas ce que l'on doit comprendre si vous accordez un SMR mineur de niveau IV à EVKEEZA, identique à celui obtenu par un produit développé sur une méthodologie simple bras et qui n'est pas prescrit à cause de sa mauvaise tolérance. Je rappelle qu'il y a moins de 10 patients traités par LOJUXTA en France alors qu'il est remboursé depuis des années.

Nous sommes satisfaits et fiers de voir que les patients traités par EVKEEZA en vraie vie s'améliorent significativement. EVKEEZA est un produit qui mérite que vous reconnaissiez sa valeur thérapeutique et que vous lui accordiez un bénéfice modéré de niveau III. Aussi, nous sollicitons à nouveau une ASMR de niveau III pour EVKEEZA dans l'ensemble de la population de son indication. Nous vous remercions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci pour vos présentations respectives. Discussion ou questions ? Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais revenir sur ce que vous appelez la robustesse méthodologique de l'étude de morbi-mortalité française. Déjà, je voulais vous féliciter pour une maladie rare, vous disposez de données. Je pense que c'est une bonne chose puisque j'ai lu que dans ce registre, il y avait 9 000 patients en 2023, on est loin des 20 ou 10 présentés dans cette évaluation.

La première question que j'avais à revoir avec vous, c'était la méthode d'appariement. Pour s'assurer que la comparaison indirecte ait un sens, il faut s'assurer que les groupes sont échangeables sur des facteurs pronostiques. Vous avez choisi l'âge, le sexe et l'aphérèse, mais je n'ai pas compris quelle méthode d'appariement vous avez choisie. C'est ma première question.

M. le Dr GALLO.- Je me permets de prendre la parole. Merci pour cette question qui nous permet d'aller un peu plus dans le détail de ces aspects-là. Nous sommes dans la maladie rare, donc nous avons voulu essayer d'avoir un groupe de comparaison qui soit d'un ratio 1 :2.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Excusez-moi, vous pouvez expliciter ce que vous appelez d'un ratio 1 :2 ? C'est pas la question que je vous pose.

M. le Dr GALLO.- Nous avons deux témoins pour un cas. Nous avons environ deux patients pour un patient traité par évinacumab. C'était le principe initial.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je vous demande les critères d'appariement, pas le ratio.

M. le Dr GALLO.- C'était le premier point. Nous avons essayé de prendre un homme pour un homme et une femme pour une femme, c'était un appariement sur le sexe. On a choisi des critères d'âge qui pouvaient nous permettre de comparer des populations assez proches. On avait choisi l'âge avec un intervalle de 2,5 ans en comparant les enfants avec les enfants, les adolescents avec les adolescents, les adultes avec les adultes, en imaginant qu'on est sur un profil de sévérité de pathologie similaire et que l'évolution de la maladie cardiovasculaire puisse être comparable entre les deux groupes.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Si l'appariement était individuel, comment vous expliquer qu'il n'y ait que 83 % des malades sous aphérèse alors qu'il y en a 100 % dans l'autre groupe ?

M. le D^r GALLO.- Parce qu'on a voulu s'assurer que tous les patients du groupe témoin aient le maximum du traitement. Le fait que les patients soient traités par aphérèse sous-entend implicitement une majeure sévérité de la pathologie. Ce sont des patients qui ont des mutations qui ressemblaient plus à celles des patients qui avaient été inclus dans le groupe évinacumab. Vous avez raison, ce n'est pas un appariement strict, comme on fait dans les études sur large échelle. C'était plutôt une sélection assez fine de la population de comparaison pour essayer de reproduire le *standard of care*, donc une population témoin qui puisse être sous le maximum de traitement disponible. Il n'y a pas de perte de chance pour la population témoin par rapport à ceux qui étaient traités par évinacumab.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je ne suis pas tout à fait sûre de cela. Vous venez de me dire que l'appariement n'a pas été fait sur ces trois facteurs de manière individuelle. On constate que dans le groupe contrôle, les différences sont plutôt en défaveur du groupe contrôle puisqu'ils sont à la fois plus âgés en moyenne, il y a plus de garçons. Et les antécédents d'événements cardiovasculaires qui n'ont pas été pris en compte dans cet appariement conduisent à des types d'événements qui me semblent différents. Je ne sais pas si vous voulez le commenter, 75 % des traités ont comme seul événement une revascularisation, alors que dans les contrôles, ce sont des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde qui sont beaucoup plus fréquents. Est-ce qu'il n'y a pas moyen d'appareiller ces malades sur le type d'événement cardiovasculaire présenté dans les antécédents, pour s'assurer justement que ces populations étaient comparables ?

M. le D^r GALLO.- Je fais un commentaire, puis je laisserai le Professeur Béliard répondre. La présence d'antécédents de maladies cardiovasculaires à *baseline* a été prise en compte dans l'ajustement de l'analyse de survie. On n'avait pas assez de nombres pour pouvoir faire une comparaison et un appariement là-dessus. Je laisse le Professeur Béliard continuer.

M^{me} Pr BELIARD-LASSERRE.- Je voudrais intervenir parce que je me demande s'il n'y a pas eu un malentendu. Les remarques que vous avez faites, on les a vues, c'étaient des remarques similaires aux remarques faites par les *reviewers* d'ATVB. On a refait les statistiques avec un statisticien externe et ATVB a revu tous nos statistiques avec également un statisticien d'ATVB qui a pu valider. Vous avez parlé de 9 000 patients, c'est vrai que dans REPERCOL, on a environ 13 000 patients, mais avec la forme fréquente de l'hypercholestérolémie. On n'a que 200 patients, donc il est impossible sur 200 patients d'avoir un appariement strictement sur les facteurs de risque, etc. Déjà, l'appariement au sexe, à l'âge, aux aphérèses et aux événements cardiovasculaires, c'était assez inédit de pouvoir faire ça.

Ensuite, je voulais juste dire qu'il n'y a pas que des événements durs chez ces patients. Ce sont surtout des revascularisations parce qu'ils sont extrêmement suivis avec beaucoup d'exams de dépistage. Du coup, on fait des revascularisations préventives avant de faire un infarctus.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je me suis basée sur ce que vous nous avez donné comme élément dans le dossier. Dans le dossier, il est inscrit que ces malades ont été appariés sur

l'âge, le sexe et l'aphérèse. Il n'est absolument pas fait mention du fait qu'ils avaient été appariés sur les événements cardiovasculaires passés et il n'est pas précisé la méthode d'appariement. Ce que je comprends, c'est que cet appariement n'a pas été fait pour tous les enfants.

M^{me} P^r BELIARD-LASSERRE.- Si.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Non. Excusez-moi, dans la mesure où tous les contrôles ont subi une apherese, si j'apparie sur l'aphérèse, tous mes traités devraient aussi avoir eu une apherese. Ou le contraire, si je choisis les traités pour chercher un contrôle qui lui ressemble, comme il y a deux enfants qui n'ont pas eu d'aphérèse, je devrais avoir deux témoins qui n'en ont pas eu également. La méthode d'appariement me semble...

M. le D^r GALLO.- Les enfants étaient sous apherese.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce n'est pas ce qui est marqué dans le rapport. Excusez-moi, vous disiez qu'il n'y a pas 100 % de vos traités qui ont reçu une apherese dans les documents que vous nous avez fournis.

La deuxième chose, ce sont les courbes de survie que vous venez de refaire. La seule chose qui a été faite, c'est que vous avez tronqué le suivi puisque les premières données avaient été présentées avec un suivi de quatre ans et ça s'est arrêté à trois ans et demi. Ma question n'était pas celle-ci, ma question concerne les exposés aux risques sur ces courbes. Vous venez de nous dire, vous nous l'avez répété aujourd'hui, que la médiane de suivi de ces patients traités par le médicament est de trois ans et demi avec une distance interquartile qui commence à trois. Or, quand je lis la courbe, dans le groupe traité, j'ai 12 adultes ou 12 malades, 12, 12, jusqu'à la fin de la courbe. La problématique que j'avais, j'imagine que le statisticien de la revue l'a eue également, c'est que c'est contradictoire avec le suivi que vous nous donnez. Un malade dont le suivi s'interrompt à trois ans devrait au moins apparaître comme une censure sur la courbe. Ce sont ces éléments qui posent question sur la présentation de vos données par rapport à ce qui est décrit dans les résultats.

M. le D^r GALLO.- Effectivement, c'était un suivi médian de trois ans et demi. C'est ce qu'on a demandé de faire au biostatisticien en fonction des commentaires qu'on a reçus. Le suivi médian de trois ans et demi fait qu'il y avait des patients qui ont actuellement un suivi de six ans.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Oui, mais il y a aussi des patients qui ont un suivi inférieur à trois ans et qui ne devraient pas apparaître sur la courbe. Sur les exposés aux risques, 12 patients sont exposés aux risques à tous les temps. C'est contradictoire avec ce suivi que vous nous présentez. Excusez-moi, moi aussi, je suis biostatisticienne. C'est juste pour comprendre.

M^{me} P^r BELIARD-LASSERRE.- Je ne sais pas quelle version vous avez de l'article, on vous enverra la version finale. Effectivement, les points que vous avez soulevés ont été corrigés par le biostatisticien.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- La courbe que vous avez mise sur le diaporama, j'imagine

que c'est celle de l'article ?

M. le D^r GALLO.- Non, ce n'est pas celle de l'article. C'est la courbe qui a été rerepréparée par le biostatisticien pour les réponses au *reviewer*. Ce n'est pas une courbe définitive, ce n'est pas la courbe de l'article.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Merci. On attend.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- D'autres discussions ou commentaires ? Je n'en vois pas. On va vous remercier de vos explications et de vos arguments. On va rediscuter et délibérer. On vous souhaite une bonne fin de journée.

M^{me} P^r BELIARD-LASSERRE.- Merci, au revoir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Claude Daubert.

M. le P^r DAUBERT.- C'est la sixième fois en peu de temps qu'on voit ce médicament et qu'on revoit le dossier entre les demandes d'accès précoces, les droits communs, les auditions. Aujourd'hui, il n'y avait pas de données scientifiques nouvelles qu'on ne connaissait pas jusqu'à présent. C'était une synthèse de ces données, y compris les données cliniques qui restent très fragiles. Je comprends, on l'a répété, c'est une maladie ultra-rare. Les premiers événements cardiovasculaires sont aujourd'hui retardés. Apparemment, dans le registre REFERCHOL, ce serait 33 ans. Construire une étude clinique comparative ou non sur des événements qui sont aussi tardifs dans une population aussi limitée, ça reste extrêmement difficile. Je doute qu'on ait des données cliniques solides dans des délais acceptables. Aujourd'hui, on en reste aux critères d'évaluation habituelle des autres médicaments, des autres thérapies dans cette pathologie qui sont basés sur un critère de substitution qui est la variation du LDL-c avec une efficacité remarquable qui n'est atteinte par aucun autre médicament et une tolérance aussi remarquable par rapport aux autres médicaments. Je pense que cela mérite d'être pris en considération.

Cette discussion n'est pas nouvelle parce qu'on l'a eu six fois. Les avis restent assez divergents à l'intérieur de la commission. La première fois, c'était moitié-moitié. La deuxième fois, c'était 60/40 pour une ASMR III. Aujourd'hui, je ne sais pas ce que cela va être. Personnellement, je pense que ce médicament est un médicament clé pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Je pense qu'il faut le reconnaître. C'est le discours que j'ai depuis la première présentation il y a deux ans. Il mérite, compte tenu du contexte particulier, cette ASMR III, même si je le répète, Sylvie a insisté tout à l'heure, les preuves cliniques demeurent fragiles.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je dois avouer que ce qui me met mal à l'aise, c'est que les analyses sont fausses. Comme je l'ai dit, ils ont des données pour le faire correctement. C'est cela qui me met mal à l'aise. Tu dis qu'on n'a pas les moyens, c'est rare, on n'a rien. Si, il y a des choses. Pourquoi c'est mal fait, c'est juste ma question. Si on se satisfait de quelque chose qui est mal fait, je trouve cela presque pire que de rien avoir, personnellement.

M. le P^r DAUBERT.- On en a déjà longuement discuté lors de la dernière présentation. On

Commission de Transparence

Audition Réévaluation ASMR : EVKEEZA 150 mg/ml (évinacumab) (CT-20698) – Audition Extension d'indication : EVKEEZA 150 mg/ml (HFHo âgés de 5 à 11 ans) (évinacumab) (CT-20699) ULTRAGENYX FRANCE

SAS

avait dit que la solution serait un registre bien tenu. Je pense qu'on aura ces données un jour. À moins qu'il y ait une nouvelle thérapie révolutionnaire, on n'aura pas d'études comparatives à ce niveau-là de prise en charge. On ne pourra obtenir que des données observationnelles. Je reconnais que celles qui sont reportées aujourd'hui sont fragiles. On aura sans doute, dans les années qui viennent, des données qui seront plus solides. Actuellement, je le reconnais, on ne les a pas. C'est un pari que l'on fait, comme le produit dont on discutait tout à l'heure, qui espérait avoir un effet de prévention cardiovasculaire. Là, les données sont beaucoup plus robustes.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ils ont une ASMR IV.

M. le P^r DAUBERT.- Je ne suis pas d'accord. Je le maintiens depuis le départ et je le soutiens toujours.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On va faire deux votes, un vote d'abord chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Je crois qu'on ne va pas revoter le SMR. On maintient ou pas l'ASMR IV. On maintient ou pas l'avis. Si on ne maintient pas l'avis, on revotera l'ASMR. Le Bureau n'a pas pris de position.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 16 votants. J'ai 9 voix pour le niveau III et 7 voix pour le niveau IV.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est une ASMR III pour cette tranche d'âge. Maintenant, on passe aux 5-12 ans.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 16 votants. Il y a 9 voix pour le niveau III et 7 voix pour le niveau IV.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On est au moins cohérent avec nous. Très bien. C'est une ASMR III pour les deux.