

Décision n° 2025.0103/DC/SEM du 17 avril 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EVKEEZA (evinacumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 avril 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité EVKEEZA (evinacumab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ULTRAGENYX France SAS pour la spécialité EVKEEZA (evinacumab), reçue le 19 décembre 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 2 janvier 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 2 janvier 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 avril 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **EVKEEZA (evinacumab)**, dans l'indication « en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ULTRAGENYX France SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

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'HFHo est une dyslipidémie dont la prévalence est estimée à 1 cas sur 250 000 à 360 000 personnes. Il s'agit d'une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c dès la naissance qui engendre à moyen ou long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires et de décès.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucun traitement n'est actuellement disponible en France chez les enfants de moins de 5 ans ayant une HFHo, en échec d'un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe (utilisés hors AMM chez l'enfant de moins de 6 ans) avec ou sans aphérese des LDL.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant car il constitue une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux enfants âgés de 6 mois à 4 ans dans la prise en charge de l'HFHo, en réduisant le cholestérol LDL-c indépendamment de la présence du récepteur des LDL et en favorisant la clairance des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) en amont de la formation des LDL par un mécanisme dépendant de la lipase endothéliale. Bien qu'aucune donnée issue d'étude clinique ne soit disponible pour la population des enfants de moins de 5 ans, la CT a tenu compte du besoin médical non couvert à ce stade de la stratégie thérapeutique pour cette population particulièrement vulnérable. Elle a estimé que **EVKEEZA (evinacumab)** pouvait être susceptible d'être innovant pour ces patients au regard des données précédemment déposées et analysées concernant d'autres populations (enfants âgés de 5 à 11 ans, et adultes et adolescents). Au demeurant, elle disposait également de données d'utilisation rassurantes issues d'accès compassionnels dans cette population, en ce qu'aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié, et d'une analyse d'extrapolation de l'efficacité de **EVKEEZA (evinacumab)** aux enfants de moins de 5 ans fondée sur un modèle de simulation pharmacocinétique (PK) et PK/PD (pharmacodynamie).

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

EVKEEZA (evinacumab)
150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Flacon de 2,3 ml (CIP : 34009 550 890 4 9)
Flacon de 8 ml (CIP : 34009 550 890 5 6)

du laboratoire ULTRAGENYX France SAS

dans l'indication « en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

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

Fait le 17 avril 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

évinacumab

EVKEEZA 150 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 9 avril 2025

- Hypercholestérolémie familiale homozygote
- Enfant (de 6 mois à 4 ans)

Synthèse

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

« EVKEEZA est indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). »

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante car l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie dont la prévalence est estimée à 1 cas sur 250 000 à 360 000 personnes. Il s'agit d'une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c dès la naissance qui engendre à moyen ou long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires et de décès.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucun traitement n'est actuellement disponible en France chez les enfants de moins de 5 ans ayant une HFHo et qui sont en échec d'un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe (utilisés hors AMM chez l'enfant de moins de 6 ans) avec ou sans aphérèse des LDL.

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

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

- il constitue une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux enfants âgés de 6 mois à 4 ans dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, en réduisant le cholestérol LDL-c indépendamment de la présence du récepteur des LDL et en favorisant la clairance des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) en amont de la formation des LDL par un mécanisme dépendant de la lipase endothéliale ;

- bien qu'aucune donnée issue d'étude clinique ne soit disponible pour la population des enfants de moins de 5 ans, la Commission a estimé que ce traitement pouvait être susceptible d'être innovant pour ces patients au regard des données précédemment déposées et analysées concernant d'autres populations (enfants âgés de 5 à 11 ans, et adultes et adolescents). Au demeurant, elle disposait également de données d'utilisation rassurantes issues d'accès compassionnels dans cette population, en ce qu'aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié, et d'une analyse d'extrapolation de l'efficacité de EVKEEZA (évinacumab) aux enfants de moins de 5 ans fondée sur un modèle de simulation pharmacocinétique (PK) et PK/PD (pharmacodynamie) ;
- il est susceptible de combler un besoin médical non couvert chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe (utilisés hors AMM chez l'enfant de moins de 6 ans) avec ou sans aphérèse des LDL.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité chez les enfants de 6 mois à 4 ans	10
3.3 Profil de tolérance	11
3.4 Synthèse des données d'utilisation	12
3.5 Modification du parcours de soins	12
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	16
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	16
5.2 Absence de traitement approprié	16
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	16
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	16
5.5 Recommandations	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « EVKEEZA est indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	évinacumab (code ATC : C10AX17) EVKEEZA 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – Flacon de 2,3 ml (CIP : 34009 550 890 4 9) – Flacon de 8 ml (CIP : 34009 550 890 5 6)
Laboratoire	ULTRAGENYX (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : 17/06/2021 (procédure centralisée) dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale. Date des rectificatifs et teneur : – 11/12/2023 (procédure centralisée) : extension d'indication chez les enfants de 5 à 11 ans. – 13/12/2024 (procédure centralisée) : extension d'indication chez les enfants de 6 mois à 4 ans. Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et elle a demandé la mise en place d'une étude de type PASS (<i>Post Authorization Safety Study</i>), menée sur la base d'un registre, et ayant pour objectifs d'évaluer dans l'ensemble des indications de l'AMM : – la tolérance à long terme d'EVKEEZA (évinacumab) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, – la fréquence des grossesses survenant au cours du traitement par évinacumab et l'issue de ces grossesses, – l'impact du traitement par évinacumab sur le processus de formation de l'athérosclérose au cours du temps. Par ailleurs, l'AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 1.2).
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription initiale et renouvellement réservées aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie – diabétologie – nutrition, médecine interne ou cardiologie pédiatrique et congénitale Statut particulier Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 15 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes une fois par mois (toutes les 4 semaines).

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
	Si une dose est manquée, elle doit être administrée dès que possible. Le traitement par évinacumab sera ensuite programmé chaque mois à compter de la date de la dernière dose. Le débit de la perfusion peut être ralenti, interrompu ou arrêté si le patient présente tout signe d'événements indésirables, notamment des symptômes liés à la perfusion. EVKEEZA peut être administré sans tenir compte de l'aphérèse des lipoprotéines. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	L'évinacumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie spécifiquement à l'ANGPTL3 (angiopoïétine like 3) et l'inhibe. Il s'agit du premier médicament utilisant ce mécanisme d'action.
Mécanisme d'action	L'ANGPTL3 fait partie de la famille des protéines de type angiopoïétine qui s'exprime principalement dans le foie et joue un rôle dans la régulation du métabolisme des lipides en inhibant la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase endothéliale. Le blocage de l'ANGPTL3 par l'évinacumab abaisse les taux de triglycérides (TG) et de cholestérol HDL (HDL-C) en libérant respectivement les activités de la LPL et de la lipase endothéliale de l'inhibition de l'ANGPTL3. Par ailleurs, l'évinacumab réduit le cholestérol LDL (LDL-c) indépendamment de la présence du récepteur des LDL (LDLR) en favorisant le traitement des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et la clairance des restes de VLDL en amont de la formation des LDL par un mécanisme dépendant de la lipase endothéliale.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, EVKEEZA (évinacumab) est actuellement pris en charge dans l'indication faisant l'objet de cette demande en Allemagne, au Luxembourg et au Royaume-Uni et il est en cours d'évaluation aux Pays-Bas et en Italie ; – Aux États-Unis, EVKEEZA (évinacumab) dispose d'une autorisation de mise sur le marché uniquement à partir de l'âge de 5 ans avec un libellé d'AMM superposable à celui de l'AMM européenne : « <i>EVKEEZA is an angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) inhibitor indicated as an adjunct to other low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering therapies for the treatment of pediatric patients, aged 5 years to 11 years, with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).</i> »
Autres indications de l'AMM	EVKEEZA (évinacumab) est également indiqué : – « en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale » ; – « en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 5 à 11 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ».

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Rappel des évaluations précédentes	– Chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus – Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 15/06/2023 dans l'indication suivante : « en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale » (indication de l'AMM). – En droit commun, la CT a évalué EVKEEZA (évinacumab) cette même indication et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV (Avis du 30/08/2023¹). – Chez les patients pédiatriques âgés de 5 à 12 ans – Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 21/03/2024 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 pédiatriques âgés de 5 ans à 11 ans atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale » (indication de l'AMM). – En droit commun, la CT a évalué EVKEEZA (évinacumab) cette même indication et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III (Avis du 24/04/2024²).
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 9 avril 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite d'ANHET.F [association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et lipoprotéine(a)]) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée³

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 maladies cardiovasculaires.

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

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

² HAS – Avis du 24 avril 2024 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur [Haute Autorité de Santé - EVKEEZA \(évinacumab\) - Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'enfant de 5 à 11 ans](#)

³ Cuchel M, Raai 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.

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 :

- génotypiquement "null/null" pour lesquels il existe peu ou pas d'activité de liaison et d'absorption des LDL (< 15 % d'activité du LDLR) ;
- génotypiquement "négatif/négatif" pour lesquels les diverses mutations entraînent une perte de fonction des deux allèles LDLR avec une activité LDLR réduite mais non nulle ;
- génotypiquement "défectueux" pour lesquels les mutations faux-sens (hypomorphes) entraînent une activité du LDLR réduite mais présente (> 15 % d'activité LDLR).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) se caractérise par la présence, dès l'enfance, de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes étendus cutanés et/ou tendineux), de manifestations athéromateuses prématurées et d'un taux de LDL-c > 500 mg/dL (> 13 mmol/L). **Le risque de survenue de maladie cardiovasculaire et d'événements coronaires prématurés est élevé, et en l'absence de traitement, la plupart des patients avec une HFHo présenteront un accident coronaire avant l'âge de 20 ans.** L'identification précoce de ces enfants et leur prise en charge rapide dans un centre spécialisé est donc cruciale.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie très rare (prévalence estimée entre 1/250 000 et 1/360 000). En France, selon les données de la cohorte REFERCHOL (Registre Français de l'hyperCHOLestérolémie familiale)⁴, 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 2023⁵, chez les enfants ayant une HFHo, l'objectif est d'atteindre une valeur de LDL-c < 115 mg/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.

L'EAS n'a pas émis de recommandation spécifique concernant le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Toutefois, la prise en charge des patients pédiatriques telle que définie dans les recommandations de l'EAS 2023⁵ est adaptée des critères de Reijman *et al*⁶ et repose **en première intention sur l'instauration dès le diagnostic d'une statine associée à l'ézétimibe en complément de mesures hygiéno-diététiques**. En effet, bien que l'utilisation des statines et de l'ézétimibe soit indiquée chez des enfants plus âgés (à partir de 6 ans), des cas exceptionnels peuvent justifier une initiation plus précoce hors AMM, sous stricte surveillance médicale.

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 :

⁴ Cohorte non publiée : Registre REFERCHOL. France. Disponible sur : <https://www.nsfa.asso.fr/recherche-clinique/referchol/>

⁵ 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.

⁶ 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.

- 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 aphaérèse est à considérer ;
- si l'aphérèse des lipoprotéines ou de nouvelles thérapeutiques ne sont pas disponibles, la transplantation hépatique est à considérer.

À ce jour, en France, seuls deux médicaments sont disponibles chez les enfants 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 5 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 5 ans ayant une HFHo en échec d'un traitement hors AMM par statine + ézétimibe.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Dans l'indication sollicitée de l'accès précoce, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'EVKEEZA (évinacumab) sont les traitements hypolipémiants utilisés en dernière intention chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) et non contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé à base de statine et d'ézétimibe (bithérapie utilisée hors AMM chez l'enfant de moins de 6 ans).

→ Traitements médicamenteux

Aucun traitement n'est actuellement disponible en France en dernière intention chez les enfants de moins de 5 ans ayant une HFHo et qui sont en échec d'un traitement hypolipémiant optimisé à base de statine et d'ézétimibe (bithérapie utilisée hors AMM chez l'enfant de moins de 6 ans).

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement non couvert chez les enfants de 6 mois à 4 ans ayant une HFHo non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé à base de statine et ézétimibe (bithérapie utilisée hors AMM chez l'enfant de moins de 6 ans). Il conviendrait ainsi de disposer dans cette population de médicaments efficaces et bien tolérés avec des formulations galéniques adaptées à la pédiatrie dans un objectif d'amélioration des conditions de soins.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la demande d'accès précoce post-AMM d'EVKEEZA (évinacumab) chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) repose sur les données suivantes :

- **une analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux enfants de moins de 5 ans** fondée sur un modèle de simulation dans une population fictive de patients adultes (≥ 18 ans) et pédiatriques (6 mois à <18 ans) atteints d'HFHo qui a utilisé :
 - une modélisation et des simulations pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) basées sur les données de PK/PD précédemment observées chez les enfants âgés de 5 ans et plus, les adolescents et les patients adultes,
 - et des hypothèses sur le développement biologique et les conditions physiopathologiques des enfants de moins de 5 ans ayant une HFHo ;
- **les données issues des programmes internationaux d'accès compassionnel** ayant inclus 5 patients âgés de 6 mois à 4 ans traités par évinacumab pour une HFHo, qui sont présentées dans le chapitre 3.4 Synthèse des données d'utilisation ;
- **une analyse sur la comparaison des données obtenues avec l'évinacumab dans le cadre des accès compassionnels à celles des modèles prédictifs** (données également présentées dans le chapitre 3.4 Synthèse des données d'utilisation).

Il est à noter que l'évaluation de l'efficacité de l'évinacumab chez les enfants de moins de 5 ans n'était pas prévue dans le plan d'investigation pédiatrique d'EVKEEZA (évinacumab) approuvé par l'EMA (PIP P/0087/2023).

Pour rappel, chez l'adulte et l'adolescent, les données examinées lors de l'évaluation initiale d'EVKEEZA (évinacumab) le 19/10/2022⁷ ont démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (ELIPSE-HoFH), conduite chez 65 patients adultes et adolescents (≥ 12 ans) atteints d'HFHo et dont le taux de LDL-c n'était pas contrôlé par un traitement hypolipémiant optimisé, sur la réduction :

- du taux de LDL-c à 24 semaines (-49%), critère de jugement principal biologique,
- du taux d'ApoB, du non-HDL-c, du taux de cholestérol total, sur la proportion de patients avec une variation $\geq 30\%$ et $\geq 50\%$ du taux de LDL-c et sur la variation absolue du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Les données examinées lors de la réévaluation d'EVKEEZA (évinacumab) chez l'adulte et l'adolescent le 24/04/2024⁸ (résultats finaux de l'étude d'extension en ouvert non comparative OLE) ont suggéré une diminution des paramètres lipidiques dans la population incluse avec une persistance et une stabilité des effets biologiques de l'évinacumab sur une durée médiane de suivi de 2 ans.

Chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, l'évaluation d'EVKEEZA (évinacumab) le 24/04/2024⁹ a reposé sur une étude de phase Ib/III (CL-17100), non comparative, multicentrique, composée de 3 parties (partie A de PK/PD, partie B d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance sur 24 semaines et partie C de suivi de la sécurité d'emploi sur 48 semaines chez les patients des parties A et B), réalisée chez 20 enfants âgés de 5 à 11 ans atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote, en association

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

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24 avril 2024 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - EVKEEZA \(évinacumab\) - Hypercholestérolémie homozygote familiale](#)

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24 avril 2024 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - EVKEEZA \(évinacumab\) - Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'enfant de 5 à 11 ans](#)

aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours (traitement pouvant inclure des statines à la dose maximale tolérée, de l'ézétimibe et/ou une aphérèse des lipoprotéines). Les résultats du critère de jugement principal de cette étude non comparative (partie B) ont montré qu'après 24 semaines de traitement par évinacumab en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours, la variation relative moyenne du taux de LDL-c a été de -48,3 % (IC95% [-68,8 ; -27,8]). Les résultats sur les critères d'évaluation secondaires ont suggéré une baisse des autres paramètres lipidiques (cholestérol non HDL, cholestérol total, Apo B et lipoprotéine A) chez les patients traités par évinacumab avec 78,6 % des patients qui ont présenté une réduction ≥ 50 % du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

3.2 Synthèse des données d'efficacité chez les enfants de 6 mois à 4 ans

Il est à noter qu'aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité de l'évinacumab chez les enfants de moins de 5 ans.

L'efficacité de l'évinacumab chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans a été extrapolée sur la base d'une modélisation et de simulations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et sur des hypothèses sur le développement biologique et les conditions physiopathologiques des enfants de moins de 5 ans ayant une HFHo.

Les hypothèses sur le développement biologique et les conditions physiopathologiques des enfants de moins de 5 ans ayant une HFHo et qui seraient traités par évinacumab se fondent notamment sur le concept d'extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux très jeunes enfants qui a été jugée acceptable par l'EMA¹⁰ compte tenu :

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

La pharmacocinétique de l'évinacumab administré à une dose de 15 mg/kg toutes les 4 semaines ainsi que la réduction du taux de LDL-c associée au traitement ont été calculées à partir de l'analyse d'un modèle d'extrapolation dans une population fictive de patients adultes (≥ 18 ans) et pédiatriques (6 mois à < 18 ans) atteints d'HFHo. Une base de données a été établie à partir de tous les patients traités par évinacumab inclus dans les études cliniques. Cette base a permis la simulation d'une population de patients virtuels répartis aléatoirement par tranches d'âge de 1000 patients (6 mois- 2 ans, 2- 5 ans, 5-12 ans, 12-18 ans, > 18 ans), selon leur poids, leur sexe et la réalisation d'aphérèses régulières après l'âge de 2 ans.

Les concentrations minimales moyennes estimées à l'état d'équilibre et les ratios d'accumulation moyens chez les patients âgés de 6 mois à moins de 5 ans étaient plus faibles par rapport aux autres tranches d'âge, mais se situaient dans les fourchettes prévues pour les patients âgés de 5 ans et plus. La concentration maximale moyenne estimée à l'état d'équilibre était de 499 ± 185 mg/l pour les patients âgés de 6 mois à moins de 2 ans et de 513 ± 179 mg/l pour les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans. En termes d'efficacité prédite, il est ainsi attendu que les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans recevant 15 mg/kg d'évinacumab toutes les 4 semaines (posologie de l'AMM) présenteraient une variation en pourcentage du LDL-c d'une ampleur similaire ou supérieure à celle des adultes.

¹⁰ EMA - CHMP extension of indication variation assessment report EMEA/H/C/005449/II/0015- 14 November 2024: [EVKEEZA, INN-evinacumab](#)

à la semaine 24, tout en atteignant un plateau à des concentrations absolues de LDL-c plus élevées à la semaine 24.

3.3 Profil de tolérance

Pour rappel, chez l'adulte et l'adolescent¹¹, le profil de tolérance de l'évinacumab rapporté dans l'étude ELIPSE-HoFH et dans l'étude d'extension de sécurité OLE (durée médiane de traitement de 2 ans dans cette dernière étude) a été jugé acceptable. D'après le RCP, les réactions indésirables survenant le plus fréquemment sont la rhinopharyngite (13,7 %), le syndrome grippal (7,7 %), les sensations vertigineuses (6,0 %), les dorsalgies (5,1 %) et les nausées (5,1 %). La réaction indésirable la plus grave est l'anaphylaxie (0,9 %). Par ailleurs, les données de sécurité rapportées chez les 14 patients adolescents atteints d'HFHo âgés de 12 à 17 ans et traités par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines ont été cohérentes avec le profil de tolérance observé chez les patients adultes atteints d'HFHo. Il persiste toutefois des incertitudes concernant :

- la réduction notable du taux de HDL-c à la semaine 24, qui reste toutefois dans des valeurs physiologiques, mais dont l'impact sur le transport inverse du cholestérol et donc sur l'athérosclérose et le risque de survenue d'événements cardiovasculaires reste incertain ;
- la survenue possible de cas d'anaphylaxie liés au traitement ;
- les données de sécurité limitées chez les adolescents âgés de plus de 12 ans, bien qu'aucun ajustement posologique ne soit requis selon le RCP pour la population pédiatrique âgée de 12 à 17 ans.

Chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, le profil de sécurité de l'évinacumab observé chez 20 patients pédiatriques dans l'étude R1500-CL-17100 était cohérent avec celui observé chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, avec l'effet indésirable supplémentaire de la fatigue. La fatigue a été rapportée chez 15 % des patients (n=3).

Dans la population pédiatrique de 6 mois à 4 ans (qui fait l'objet de cette demande d'accès précoce), les données de tolérance sont limitées et reposent sur les données disponibles pour 5 patients âgés de ≥ 1 à 5 ans traités par évinacumab dans le cadre d'un usage compassionnel (voir 3.4 Synthèse des données d'utilisation). La durée du traitement a été comprise entre 12 et 90 semaines et sur la base de ces données d'utilisation en usage compassionnel, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié avec l'évinacumab.

Selon les données internationales de tolérance de l'évinacumab incluses dans les derniers *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER 4,5,6 et 7) couvrant la période du 12 août 2022 au 11 août 2024, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période couverte par ces rapports.

Le résumé des risques du PGR d'EVKEEZA (évinacumab) (version 2.1 du 05/09/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Toxicité embryofœtale
Informations manquantes	– Sécurité à long terme (e.g. > 2 ans) – Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement – Tolérance chez l'enfant âgé de moins de 5 ans (incluant la tolérance long-terme)

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24 avril 2024 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - EVKEEZA \(évinacumab\) - Hypercholestérolémie homozygote familiale](#)

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Données dans le cadre de l'usage compassionnel

Des données sont disponibles pour 5 patients âgés de ≥ 1 à 5 ans ayant une HFHo et traités par évinacumab dans le cadre d'un usage compassionnel avec une durée du traitement comprise entre 12 et 90 semaines.

La dose prescrite d'évinacumab était de 15 mg/kg toutes les 4 semaines, c'est-à-dire une dose identique à celle utilisée chez les enfants plus âgés et les adultes.

L'administration de l'évinacumab chez les 5 jeunes enfants de moins de 5 ans a mis en évidence une réduction du taux de LDL-c cliniquement significative identique à celle observée chez les patients âgés de ≥ 5 ans dans les études cliniques. Les résultats ont rapporté :

- une réduction du taux de LDL-c de 37,1 % à la semaine 90 chez l'un des patients chez qui la fréquence des plasmaphérèses a été réduite pendant la période de traitement et dont les xanthomes ont disparu après environ 1 an de traitement par évinacumab ;
- et des réductions de 43,1 % à la semaine 72, de 66,3 % à la semaine 62, de 77,3 % à la semaine 16, et 75,0 % à la semaine 12 chez les autres patients.

En ce qui concerne la tolérance, comme décrit précédemment, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié avec l'évinacumab chez ces 5 patients de moins de 5 ans traités par évinacumab.

Analyse sur la comparaison des données obtenues avec l'évinacumab dans le cadre des accès compassionnels à celles d'un modèle d'extrapolation dans une population fictive

Dans cette analyse, les concentrations d'évinacumab ainsi que les taux de LDL-c observés chez les patients âgés de 6 mois à < 5 ans traités par évinacumab dans le cadre des programmes d'accès compassionnel ont été comparées graphiquement aux prévisions basées sur les modèles d'extrapolation PK et PK/PD présentés dans la section 3.2. Ceci a été réalisé en superposant les données observées à la médiane et aux intervalles de probabilité des données simulées dans des groupes appariés selon l'âge (6 mois à < 2 ans et 2 ans à < 5 ans).

Selon le laboratoire, ces données ont permis de confirmer l'acceptabilité des modèles d'extrapolation PK mais il est à noter que ce modèle de simulation n'a été validé qu'avec 1 seul patient dont les doses d'évinacumab se situaient dans l'intervalle de prédiction à 90 %. Pour les modèles PK/PD de l'évinacumab chez les enfants âgés de 6 mois à < 5 ans, le laboratoire précise que la comparaison des 2 études permet de soutenir le bénéfice attendu avec l'évinacumab dans cette population de patients sur la réduction du taux de LDL-c, au moins équivalente à celle observée chez les patients âgés de 5 à 11 ans (Etude CL-17100) et ceux âgés de 12 ans et plus (Etude ELIPSE-HoFH et OLE). Il suppose de plus une similitude entre les patients pédiatriques et les patients adultes de la maladie, de la pharmacologie du médicament et de la réponse à celui-ci.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans d'autres indications

Adulte et adolescents

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude PASS de phase IV « Evaluation of the long-Term Effects of Évinacumab Treatment in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) »	Étude de phase IV non interventionnelle de type PASS (Post-Authorization Safety Study) ayant essentiellement des objectifs d'évaluation de la tolérance d'EVKEEZA chez des patients âgés de 5 ans et plus atteints d'HFHo.	Soumission du protocole : 3 mois après l'obtention de l'AMM Rapports d'étude : soumis lors des réévaluations annuelles

La demande de l'EMA est de disposer de données :

- sur les événements MACE (*major adverse cardiac events*) ;
- sur le processus de formation de l'athérosclérose ;
- d'imagerie cardiovasculaire ;
- chez les femmes enceintes.

À noter que le registre REFERCHOL (Registre Français de l'hypERCHOLestérolémie familiale) de la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NFSA), non sponsorisé par le laboratoire, recueille les données des patients atteints d'HFHo dont ceux qui reçoivent EVKEEZA (évinacumab) en France.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Hypertriglycémie sévère		
Étude CL-1522 (NCT03452228)	Étude de phase II, randomisée en double aveugle, vs placebo, évaluant évinacumab administré par voie IV chez des patients présentant une hypertriglycémie à risque de pancréatite aiguë. Cette étude comportait 3 cohortes selon le type d'hypertriglycémie : Cohorte 1 : Syndrome de chylomicronémie familial ; Cohorte 2 : mutation « perte de fonction » hétérozygote des gènes de la voie du LPL ; Cohorte 3 : pas de mutation des gènes de la voie LPL ou génotype non connu.	Étude terminée (extension d'indication non susceptible d'être prise en charge dans les 2 prochaines années)

4. Discussion

Au total, la demande d'accès précoce post-AMM d'EVKEEZA (évinacumab) dans la population pédiatrique âgée de 6 mois à 4 ans repose sur :

- **une analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux enfants de moins de 5 ans fondée sur un modèle de simulation dans une population fictive de patients adultes (≥ 18 ans) et pédiatriques (6 mois à <18 ans) atteints d'HFHo** qui a utilisé une modélisation pharmacocinétique de la population, des modèles PK/PD basés sur des données observées précédemment chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes inclus dans les essais cliniques et sur des hypothèses sur le développement biologique et les conditions physiopathologiques des enfants de moins de 5 ans ayant une HFHo (qui reposent notamment sur la validation par l'EMA d'une extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux très jeunes enfants). Cette analyse d'extrapolation suggère que les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans recevant 15 mg/kg d'évinacumab toutes les 4 semaines (posologie de l'AMM) présenteraient une variation en pourcentage du LDL-c d'une ampleur similaire ou supérieure à celle des adultes à la semaine 24, tout en atteignant un plateau à des concentrations absolues de LDL-c plus élevées à la semaine 24 ;
- **des données issues des programmes internationaux d'accès compassionnel** ayant inclus 5 patients âgés de 6 mois à 4 ans traités par évinacumab pour une HFHo qui rapportent une réduction substantielle du taux de LDL-c (variant de - 37,1 % à - 77,3 % chez les 5 patients) pour une durée de traitement comprise entre 12 et 90 semaines ;
- **une comparaison des données obtenues avec l'évinacumab dans le cadre des accès compassionnels à celles du modèle de simulation** qui suggère, sur les données d'un seul patient, l'acceptabilité des modèles prédictifs PK et PK/PD de l'évinacumab chez les enfants âgés de 6 mois à < 5 ans.

La tolérance de l'évinacumab dans la population pédiatrique âgée de moins de 5 ans repose à ce jour uniquement sur les données d'un nombre limité de patients inclus dans le programme d'accès compassionnel qui suggèrent un profil de sécurité acceptable et cohérent avec celui observé chez les enfants de 5 à 11 ans, les adolescents âgés de 12 ans et plus et les patients adultes. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence depuis la dernière évaluation du médicament.

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

- il n'existe pas de données cliniques sur l'efficacité de l'évinacumab chez les enfants de moins de 5 ans ; son évaluation repose uniquement sur un modèle de simulation basé sur des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et d'efficacité provenant d'adultes et d'enfants âgés de 5 ans et plus, en supposant une similitude entre les populations et leur réponse à l'évinacumab ;
- l'absence, à ce jour, de données justifiant de l'efficacité de l'évinacumab en termes de morbi-mortalité (événements MACE) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Il est toutefois à noter que le taux de LDL-c est considéré par l'EMA comme un critère de jugement de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires¹² même si cette validité est néanmoins discutée ;
- l'absence potentielle de prise en compte de certaines variables (variation du poids au cours du traitement, variation des intervalles entre 2 aphérèses ou 2 perfusions...) dans l'analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'évinacumab aux enfants de moins de 5 ans fondée sur des modèles PK et PK/PD prédictifs ;

¹² 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

- le manque de données sur la tolérance de l'évinacumab à long terme dans la population pédiatrique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant de moins de 5 ans car reposant sur un modèle d'extrapolation des données cliniques obtenues chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 5 ans mais jugée acceptable par l'EMA, un effet de l'évinacumab est attendu sur le taux de LDL-c (critère biologique) dans la population pédiatrique âgée de 6 mois à 4 ans ayant une HFHo. Néanmoins, l'impact de l'évinacumab 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.

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 médicaments agréés à l'usage des collectivités d'EVKEEZA (évinacumab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante car l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie dont la prévalence est estimée à 1 cas sur 250 000 à 360 000 personnes. Il s'agit d'une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c dès la naissance qui engendre à moyen ou long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires et de décès.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucun traitement n'est actuellement disponible en France chez les enfants de moins de 5 ans ayant une HFHo et qui sont en échec d'un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe (utilisés hors AMM chez l'enfant de moins de 6 ans) avec ou sans aphérèse des LDL.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

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

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

- il constitue une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux enfants âgés de 6 mois à 4 ans dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie homozygote familiale, en réduisant le cholestérol LDL-c indépendamment de la présence du récepteur des LDL et en favorisant la clairance des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) en amont de la formation des LDL par un mécanisme dépendant de la lipase endothéliale ;
- bien qu'aucune donnée issue d'étude clinique ne soit disponible pour la population des enfants de moins de 5 ans, la Commission a estimé que ce traitement pouvait être susceptible d'être innovant pour ces patients au regard des données précédemment déposées et analysées concernant d'autres populations (enfants âgés de 5 à 11 ans, et adultes et adolescents). Au demeurant, elle disposait également de données d'utilisation rassurantes issues d'accès compassionnels dans cette population, en ce qu'aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié, et d'une analyse d'extrapolation de l'efficacité de EVKEEZA (évinacumab) aux enfants de moins de 5 ans fondée sur un modèle de simulation pharmacocinétique (PK) et PK/PD (pharmacodynamie) ;

- il est susceptible de combler un besoin médical non couvert chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé incluant au moins une statine et l'ézétimibe (utilisés hors AMM chez l'enfant de moins de 6 ans) avec ou sans aphérèse des LDL.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de EVKEEZA (évinacumab) dans l'indication « en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 1 an.**

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.