



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 avril 2025

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - EVKEEZA
(evinacumab)- (HFHo) 6 mois - 4 ans (CT_AP-455)
Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-
21220)

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.

Examen - Post-AMM - Première demande - EVKEEZA (evinacumab)- (HFHo) 6 mois - 4 ans (CT AP-455)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL (Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On inverse un peu le programme. On ne va pas faire PREVENAR maintenant, parce qu'on a une experte externe pour EVKEEZA, qui est Madame Lemale, que l'on va faire rentrer.

(Le Docteur Julie Lemale rejoint la séance.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Lemale en situation de conflit d'intérêts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Lemale. Toutes nos excuses pour le retard avec lequel on voit EVKEEZA, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura la contribution de l'association ANHET. Ensuite votre intervention, ensuite celle de notre expert interne, le Docteur Attali.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'accès précoce post-AMM couplée à la demande d'extension d'indication en droit commun de la spécialité EVKEEZA, evinacumab 150 milligrammes par millilitre en solution à diluer pour perfusion. L'evinacumab s'administre par voie intraveineuse. C'est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie spécifiquement à l'angiopoïétine-like-3 et qui l'inhibe. C'est donc un hypocholestérolémiant qui abaisse les taux de triglycérides et de cholestérol LDL et HDL.

On est sur une demande d'AP post-AMM et de droit commun, mais uniquement en ce qui concerne l'inscription à l'hôpital, dans l'indication suivante : EVKEEZA est indiquée 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 pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, HFHo.

Cette spécialité, dont toutes ces indications, a obtenu une AMM sous circonstances exceptionnelles qui a été délivrée dans l'attente des résultats de l'étude PASS, qui a été demandée par l'EMA. La première demande d'AMM a été octroyée en juin 2021 chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans, selon une procédure centralisée. S'en sont suivies deux extensions d'indications pédiatriques, tout d'abord chez les enfants de 5 à 11 ans en décembre 2023 et chez les enfants de 6 mois à 4 ans en décembre dernier. En ce qui concerne la disponibilité de cette spécialité en France, un AP post-AMM est en cours depuis juin 2023

chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans, et depuis mars 2024 chez les enfants de 5 à 11 ans.

En ce qui concerne les revendications du laboratoire dans l'indication concernée, en droit commun, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu de niveau III, au même titre que chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 5 ans, pas d'ISP. En ce qui concerne la place dans la stratégie thérapeutique, selon eux, EVKEEZA constitue le traitement de choix chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans atteints d'HFHo non contrôlé malgré des traitements hypolipémiants bien conduits à dose maximale qui inclut au moins une statine et l'ézétimibe avec ou sans aphérèse. Il revendique aussi que ce produit remplit les quatre critères de l'accès précoce.

Pour vous faire un rappel des précédentes évaluations en droit commun, en ce qui concerne l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, vous aviez d'abord évalué ce produit pour une première inscription en octobre 2022, puis une réévaluation qui datait du 30 août 2023, qui reposait sur les données de l'étude ELIPSE-HoFH, de phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique, qui avait démontré une supériorité par rapport de l'evinacumab chez 65 patients, dont 14 adolescents, avec une réduction du taux de LDL-C à 24 semaines de -49 %. Vous aviez octroyé une ASMR I important, puis une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, et aviez conclu à la place dans la stratégie thérapeutique comme telle : S'agissant d'un traitement de dernière intention, complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses, et en association à un traitement oral hypolipémiant optimisé, incluant au moins une statine, l'ézétimibe, et un inhibiteur de PCSK9.

Ensuite, une deuxième réévaluation a été faite par la CT en avril 2024, il y a un an, sur la base de l'analyse de l'étude d'extension en ouvert avec une durée médiane de traitement de 24 mois. Elle suggérait une diminution des paramètres lipidiques dans la population de tolérance avec une persistance et une stabilité des effets biologiques de l'evinacumab et un profil de tolérance toujours acceptable. Vous aviez maintenu le SMR important, mais octroyé une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique à la suite de cette réévaluation.

Ensuite, chez les enfants de 5 à 11 ans, vous aviez évalué cette spécialité en avril dernier chez les patients pédiatriques de 5 à 11 ans atteints d'HFHo sur la base d'une étude de phase Ib/III non comparative qui montrait une réduction du taux de LDL-C de -48,3 % à 24 semaines et associé à cela, il y avait une analyse d'extrapolation qui avait été considérée comme valide par l'EMA des données d'efficacité de l'evinacumab aux enfants, à partir des résultats obtenus chez l'adulte et l'adolescent dans l'étude ELIPSE-HoFH, dont je vous ai parlé tout à l'heure. Vous aviez octroyé un SMR important dans cette population pédiatrique et une ASMR III, et la même place dans la stratégie thérapeutique que chez l'adolescent et l'adulte.

En ce qui concerne cette demande chez l'enfant de 6 mois à 4 ans, il est à noter que le laboratoire n'avait pas prévu cette population dans son plan de développement pédiatrique.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Il n'y a donc pas de données cliniques. Il y a trois types de données. On a tout d'abord une analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'evinacumab aux enfants de moins de 5 ans, fondée sur un modèle de simulation de pharmacocinétique et de pharmacocinétique-pharmacodynamie dans une population fictive. Il s'agit d'une simulation d'une population de patients virtuels qui ont été répartis aléatoirement par tranche d'âge de 1 000 patients, sur la base des données des études cliniques chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes. Il est à noter que ce concept d'extrapolation a été jugé acceptable par l'EMA qui a octroyé l'AMM : Étant donné la similitude de la maladie entre les patients pédiatriques et les patients adultes, en ce qui concerne l'étiologie et l'objectif de traitement, d'une pharmacologie du médicament qui a été jugée similaire entre les deux populations en termes d'exposition et d'une réponse qui a été supposée similaires à l'exposition entre les deux populations.

En ce qui concerne les résultats de ce modèle de simulation, en termes d'efficacité prédite, il est suggéré que les enfants de 6 mois à 4 ans recevant l'evinacumab à la posologie de l'AMM présenteraient une variation au pourcentage du LDL-C d'une ampleur similaire ou supérieure à celle des adultes à la semaine 24.

Le deuxième type de données qui nous ont été fournies pour ce dossier, ce sont des données d'utilisation, de vie réelle dans le cadre de l'usage compassionnel, disponible pour seulement cinq patients âgés de plus de 1 an à 5 ans, qui avaient une HFHo qui était traitée par le produit à la posologie de l'AMM entre 12 et 90 semaines en termes de durée de traitement. Pour le premier patient, il a été noté une réduction du taux de LDL-C de -37,1 % à la semaine 90, avec une réduction de la fréquence des plasmaphèreses et des disparitions des xanthomes après environ un an de traitement. Pour les autres patients, il a été noté une réduction du taux de LDL de -43,1 % à la semaine 72, -66,3 % à la semaine 62, -77,3 % à la semaine 16, enfin -75 % à la semaine 12 chez le quatrième patient. Aucun signal de sécurité n'a été identifié chez les cinq enfants en termes de pharmacovigilance.

Enfin, le troisième type de données fournies par le laboratoire, c'est une analyse sur la comparaison des données obtenues dans le cadre des accès compassionnels à celle du modèle d'extrapolation dont je vous ai parlé tout à l'heure. La superposition des données observées a été faite par rapport à la médiane et aux intervalles de probabilité des données simulées dans des groupes appariés selon l'âge. Selon le laboratoire, ces données ont permis de confirmer l'acceptabilité des modèles d'extrapolation PK. À noter tout de même que ce modèle de simulation n'a été validé qu'avec un seul patient, dont les doses d'evinacumab se situaient dans l'intervalle de prédiction à 90 %. Selon le laboratoire, ces données ont permis de soutenir le bénéfice attendu avec l'evinacumab dans cette population sur la réduction du taux de LDL, au moins équivalent à celle observée chez les patients âgés de 5 à 11 ans ou ceux de 12 ans et plus.

En ce qui concerne le plan de développement, on n'attend pas d'autres études, hormis l'étude PASS, de phase IV, qui a été demandée par l'EMA, qui a essentiellement des objectifs

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

d'évaluation de la tolérance dans l'ensemble des populations pour lesquelles ce produit a l'AMM. Il y a une autre étude, mais qui concerne une autre indication, qui est l'hypertriglycéridémie à risque de pancréatites aiguës chez les adultes.

Si je résume, on a une absence de données cliniques évaluant l'évinacumab chez les enfants de moins de 5 ans, dont l'évaluation repose uniquement sur un modèle de simulation utilisant des données de PK-PD, et d'efficacité de la population adulte et de la population pédiatrique âgée de 5 ans et plus, sous l'hypothèse de similitudes entre les populations et leurs réponses à l'évinacumab. Cette analyse d'extrapolation a néanmoins été validée par l'EMA, qui a octroyé l'AMM sur la base de ces données. De façon plus générale, pour cette molécule, on a une absence à ce jour de données justifiant l'efficacité en termes de morbi-mortalité, notamment sur la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'HFHo. Il est toutefois à noter que la réduction du taux de LDL-C est considérée par l'EMA comme un critère de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires, mais cette validité est néanmoins discutée. En ce qui concerne la tolérance, ce produit a un profil de tolérance qui semble plutôt favorable, mais on a bien sûr un manque de données sur la sécurité de ce produit à long terme dans la population pédiatrique, notamment la population de moins de 5 ans.

Je vais maintenant laisser la parole à nos experts et à la contribution patients. Tout d'abord, notre experte externe que je remercie, Docteur Julie Lemaire, puis nous aurons une synthèse du rapport de notre membre référent Docteur Pierre Attali, enfin une contribution de l'association ANHET.

M. Le Pr COCHAT, Président. - On va commencer par la contribution de l'association, c'est Fatiha, je crois.

M^{me} BARKA, membre de la CT. - Oui, pour l'association ANHET.F, Association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et d'hypoprotéinémie, qui est une association non agréée. L'hypercholestérolémie familiale homozygote à chaque fois est une forme génétique rare et très sévère de la pathologie. Elle est encore méconnue de la population générale et des médecins. La sévérité de la maladie est due à une atteinte athéromateuse très précoce débutant dans la première année de la vie.

Les repercussions sont polyartérielles. La pathologie affecte principalement les artères coronaires, la valve aortique, mais aussi les artères périphériques. Les enfants peuvent présenter des sténoses et subir des événements cardiovasculaires. Des cas de mort subite sont décrits dès l'âge de 4 ans. En l'absence de traitement, l'espérance de vie moyenne de ces enfants est de 18 ans.

Selon une méta-analyse récente, l'association indique que la forme homozygote est associée aux prévalences suivantes, c'est-à-dire les infarctus du myocarde de 5,1 % à un âge moyen de

24,5 ans, l'accident vasculaire cérébral de 2,1 % à un âge moyen de 43,5 ans, des décès d'origine cardiovasculaire de 22,4 % à un âge moyen de 22 ans.

Souvent non dépistés précocement ou insuffisamment traités, les patients jeunes sont dans l'obligation de subir de multiples interventions chirurgicales artérielles en raison de plaques d'athérome, angioplastie, désobstructions, ablation, etc.

L'impact social est important, avec des ruptures de scolarité, des difficultés pour trouver un emploi, des arrêts de longue maladie, des mises en invalidité, d'où un impact financier important. Les répercussions sur les autres membres de la famille sont également considérables. De plus, les patients homozygotes verbalisent souvent une peur importante de mourir jeune, entraînant une grande difficulté à se projeter dans l'avenir et particulièrement envisager d'avoir des enfants, avec la double inquiétude non seulement de transmettre cette hérédité, mais aussi de mourir précocement.

Une méta-analyse conduite à partir des données publiées en 2021 a mis en évidence que, comparativement aux personnes en population générale, celles présentant une forme homozygote d'hypercholestérolémie familiale ont une qualité de vie significativement réduite dans plusieurs dimensions du questionnaire de qualité de vie SF26, avec une dimension physique, sociale, douleur, restriction d'activité liée à la santé physique et à l'état général.

Il est important également de prendre en compte l'aspect héréditaire de cette pathologie génétique, qui se répercute sur plusieurs membres d'un même foyer, les deux parents sont forcément atteints de la forme hétérozygote, et ils doivent faire face à leur propre pathologie, mais également porter la culpabilité de l'avoir transmise sous la forme sévère.

Les thérapies les plus courantes et de première intention sont les statines en association avec l'ézétimibe, pour les patients HFHo, ces traitements sont insuffisants du fait de leurs mécanismes d'action et surtout d'une concentration extrêmement élevée de LDL-C, et même s'il en permet une légère réduction. Concernant les autres enfants, une prescription de statines hors AMM est souvent nécessaire.

La prise en charge d'un patient HFHo nécessite une indication d'aphérèse, épuration du sang, et ce à partir de 5 ans. Les séances sont souvent indiquées de façon bimensuelle. Si elles sont salvatrices, elles sont extrêmement lourdes et participent également au fardeau de la pathologie. Le patient doit se déplacer sur une unité spécialisée au sein de centres hospitaliers. Il y a peu de centres en France et le jeune patient est souvent obligé de se déplacer sur plusieurs dizaines, voire centaines de kilomètres. La séance dure plusieurs heures, les patients relatent une fatigue après les séances et une lourdeur d'organisation très importante. Du fait de ces contraintes liées à l'aphérèse, certains patients renoncent ou ne prennent pas la mise en place de ce traitement.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Les patients adultes peuvent également bénéficier des inhibiteurs de la MTP en traitement de dernière intention. Ce traitement permet une réduction d'environ 50 % du taux de LDL-C, mais peut induire des effets secondaires hépatiques, tels que les diarrhées graisseuses, les ballonnements et les maux de ventre. Un régime alimentaire particulièrement pauvre en graisse est recommandé afin d'éviter ces effets secondaires sur un plan gastrique. Plus beaucoup de patients, cet impératif peut avoir une influence sur l'observance.

D'autres patients disent cependant avoir pu dépasser cette phase de désagrément et trouver un équilibre de vie. Ces patients ajoutent que le mode d'administration orale permet de retrouver une certaine autonomie. À ce jour, les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas accès à ce traitement. À partir de 10 ans, un anti-PCSK9 participe à la baisse du LDL-C et sans effets secondaires importants. Les anticorps ANGPTL3 ont une excellente tolérance et, désormais, à l'unanimité par les études, sont rapportés par les patients qui indiquent que la tolérance est bonne. Les anti-PCSK9, particulièrement efficaces sur les patients homozygotes, paraissent échapper en grande partie à ce traitement du fait de manque de récepteurs LDL-C ou à des récepteurs inactifs. À ce jour, ils ne sont pas accessibles pour les moins de 5 ans.

Concernant le médicament évalué, associé aux autres traitements, l'evinacumab permet une baisse du taux LDL-C. Le patient peut également adopter une hygiène alimentaire beaucoup moins sélective, celle-ci étant pratiquement impossible à tenir dans le temps. Concernant les effets secondaires, les patients bénéficiant de ce traitement relatent une bonne acceptation du produit et peu d'effets secondaires gênants sur le quotidien. Les patients ont pu constater une vraie amélioration de leur qualité de vie. Une appréhension et la lassitude peuvent souvent exister face au mode d'administration par perfusion, mais l'hospitalisation de jour peut également représenter une certaine perte de qualité de vie. Malgré tout, les patients espèrent la possibilité d'une hospitalisation à domicile dans un avenir très proche.

Voilà pour cette contribution.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Madame Lemale, c'est à vous.

M^{me} LEMALE. - Bonjour à tous, je vais vous parler de l'évaluation de mon rapport. Pour reprendre ce qui a déjà été dit, l'hypercholestérolémie familiale homozygote, c'est une maladie génétique qui implique des gènes du métabolisme du cholestérol, notamment des mutations génétiques qui sont liées à une mauvaise formation du récepteur du LDL cholestérol. Cela va entraîner des taux de LDL cholestérol supérieur à 4 grammes associés à une atteinte cutanée à type de xanthome, et une génétique qui retrouve des mutations dans ces gènes décrits de façon bi-allélique et des antécédents familiaux de type hétérozygote chez les deux parents.

Cette maladie est responsable d'une athérosclérose précoce, c'est une maladie qui est relativement rare puisqu'on estime, en France, à partir du registre REFERCHOL, qu'il y a

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

environ 270 personnes atteintes. La gravité tient bien sûr au risque d'accident cardiovasculaire précoce, avec, comme cela a été dit, un décès en moyenne sans traitement vers l'âge de 18 ans et avec traitement aux alentours de l'âge de 30 ans sur une population qui avait été évaluée entre 1976 et 2015.

Le caractère invalidant, bien sûr, tient compte de ces multiples comorbidités à type de sténose aortique et de sténose artérielle, responsables d'accidents cardiovasculaires qui sont possibles dès l'âge pédiatrique.

En termes de stratégie thérapeutique, l'EAS, au niveau européen, avait revu ses recommandations en 2023, avec la mise en place d'un traitement par statines à dose maximale tolérée chez l'enfant associé à l'ézétimibe d'emblée. On rappelle qu'on est hors AMM avant l'âge de 6 ans. Et si les taux chez l'enfant restent supérieurs à 1,15 gramme par litre, l'EAS recommande de mettre en place un traitement par anti-PCSK9, dont l'efficacité est très médiocre dans cette pathologie homozygote, en l'absence de récepteurs fonctionnels du LDL résiduels, mais 10 % des patients vont répondre à ce traitement. On rappellera également que ce traitement est utilisé hors AMM avant l'âge de 8 ans.

En ce qui concerne l'évinacumab, nous n'avons pas de comparateur médicamenteux pertinent à ce jour. La seule alternative est la réalisation de DL aphasère, qui est en théorie possible dès l'âge de 2 ans, mais, comme vous l'imaginez, avec un accès vasculaire qui est très difficile à obtenir, notamment à la création d'une fistule qui est très compliquée. Nous nous retrouvons dans la situation d'une absence de couverture du besoin médical.

En ce qui concerne les études qui ont été fournies par le laboratoire, trois parties ont été réalisées. Une étude avec des modèles fictifs de pharmacocinétiques et pharmacodynamiques essentiellement. À partir des données qu'on connaît chez l'adulte et l'adolescent par rapport à l'utilisation de l'évinacumab, il y a eu une extrapolation de ces données, avec la création d'un modèle dans la tranche d'âge de 6 mois à 2 ans et 2 ans à 4 ans de 1 000 patients fictifs. Il y a eu une répartition aléatoire du poids du sexe de la réalisation d'aphèrese après l'âge de deux ans, après une étude observationnelle sur trois patients qui avaient eu un accès compassionnel aux médicaments, et la validation du modèle fictif à partir de ces données observationnelles.

La population était bien représentée. Il n'y avait pas de comparateur, puisque c'était dans le cadre d'une étude fictive et d'une étude observationnelle. En termes de pertinence du critère de jugement principal, le premier jugement était la pharmacocinétique, puis la pharmacocinétique sur la pharmacodynamique dans cette tranche d'âge, avec une exposition médicament jugée par l'aire sous la courbe. Le critère de jugement principal, c'était la variation en pourcentage du LDL-cholestérol après un traitement de 12 à 28 semaines, ce qui semblait assez pertinent et assez concordant avec les études antérieures.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

L'effet retrouvé était assez satisfaisant, puisqu'on obtenait par extrapolation une baisse de 60 % du LDL-cholestérol sur les modèles fictifs, ce qui a été confirmé sur les patients qui avaient reçu ce traitement en accès compassionnel. L'AUC était plus basse sur les enfants de moins de 5 ans par rapport aux autres tranches d'âge, qui signe bien la dépendance du médicament à la posologie de 15 milligrammes/kilo toutes les quatre semaines.

Pour la tolérance, les données sont bien sûr extrêmement limitées. Sur les trois patients qui étaient rapportés, un présentait des troubles digestifs mineurs, qui n'étaient pas forcément reliés. Cela a été des trucs très fugaces au moment de la perfusion qui ont cédé spontanément, de mon expérience personnelle, une très bonne tolérance du produit dans cette tranche d'âge.

En conclusion, un apport thérapeutique tout de même significatif, puisqu'on a eu une diminution du LDL-cholestérol de 60 % ; un impact sur la morbi-mortalité qui n'est pas démontré, parce qu'il n'y a pas d'études longitudinales qui nous permettent de le prouver, mais on sait clairement qu'il existe une corrélation entre le taux de LDL-cholestérol et la survenue d'accidents cardiovasculaires ; un impact sur l'organisation des soins, oui, parce que cela pourrait permettre de diminuer les séances d'apohérèse, voire éviter de les initier, donc diminuer les hospitalisations et les complications liées aux voies d'abord, et un impact sur la qualité de vie, pareil, par extrapolation, à terme sûrement, une amélioration de la qualité de vie indéniable.

La place de ce médicament, c'est après échec des mesures initiales concernant les règles hygiénodietétiques, les statines, l'ézétimibe, plus ou moins les anti-PCSK9, dans une population de 6 mois à 4 ans, en absence de recommandation particulière.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Pierre.

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT. - Bonjour à tous, merci pour cette présentation. J'essaye de trouver le diaporama pour faire un partage du contenu.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Ou peut-être, Pierre, pendant que tu te prépares, je crois que Madame Lemale avait aussi quelques diapositives sur l'accès précoce. Peut-être que vous pouvez nous les montrer et si vous êtes d'accord.

M^{me} LEMALE. - Je continue avec l'accès précoce. Comme on a vu une maladie dont la gravité est certaine, en absence de traitement, un décès très précoce vers l'âge de 18 ans, avec traitement avant 2015, un décès aux alentours de l'âge de 13 ans. Une maladie qui est relativement rare, on l'a vu, 1 sur 250 000 à 1 sur 360 000. Un peu moins de 300 personnes atteintes en France et un caractère invalidant du fait de la répétition des accidents cardiovasculaires possibles. Le suivi doit être extrêmement rapproché avec des traitements

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

notamment par LDL-aphérèse qui sont relativement contraignants. C'est une maladie grave, rare et invalidante.

La démarche diagnostique et thérapeutique actuelle, revue par l'EAS en 2023, dès le diagnostic mis en place de statine à la dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe pour obtenir un taux de LDL-cholestérol inférieur à 1,15 gramme par litre. En l'absence de cet objectif obtenu, on peut mettre en place un traitement par anti-PCSK9 dont l'efficacité est extrêmement limitée et concerne uniquement 10 % des patients.

Pas d'alternative médicamenteuse actuellement à l'evinacumab. La seule alternative est la réalisation de LDL-aphérèse possible, en théorie, dès l'âge de 2 ans, plutôt réalisable à partir de 4 ans en général. Pas de traitement médicamenteux approprié dans cette tranche d'âge de 6 mois à 4 ans.

Le caractère présumé innovant de la spécialité. Ce n'est pas innovant parce que cela a déjà été utilisé, comme on l'a vu, dans une population d'enfants de plus de 5 ans. Le mécanisme est relativement innovant parce qu'il est complètement indépendant du récepteur LDL. Dans la population pédiatrique, la représentativité de la population étudiée, oui, dans les études observationnelles, bien sûr, en vie réelle, dans les études fictives, en théorie, par extrapolation. C'est une étude qui était non comparative, avec un critère de jugement qui était pertinent, adéquat par rapport aux études déjà réalisées avec ce même médicament basé sur la baisse du LDL-cholestérol en pourcentage, avec une étude pharmacocinétique associée. Une quantité d'effets observés était significative et très pertinente, avec une baisse du LDL-cholestérol jusqu'à -60 % même plutôt plus importante que dans les tranches d'âge pédiatrique supérieures. La tolérance est difficile à évaluer puisqu'il y a actuellement très peu de données, mais en vie réelle et, par mon expérience personnelle, pas d'effets secondaires réellement décrits.

En conclusion, sur les trois critères, les trois conditions que nous avons évoquées, l'evinacumab pourrait être une nouvelle modalité de prise en charge dans la tranche d'âge 6 mois à 4 ans et pourrait vraiment apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie homozygote. Ce médicament dispose d'un plan d'action qui est tout à fait adapté, avec des résultats cliniques qui étaient la présomption d'un réel bénéfice pour ces patients atteints d'hypercholestérolémie homozygote au cours d'une stratégie thérapeutique qui est déjà bien identifiée. Son emploi pourrait avoir lieu en deuxième intention, troisième après utilisation des anti-PCSK9, car actuellement le besoin médical est non couvert. On peut donc dire que le médicament est présumé innovant dans cette tranche d'âge de 6 mois à 4 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président. - OK. Merci. Pierre si tu veux.

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT. - Merci. Beaucoup d'éléments ont déjà été mentionnés, donc je vais passer vite. C'est une maladie génétique très rare, qui se caractérise par un taux

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

de LDL très élevé dès la naissance, avec les complications d'athérosclérose accélérées et également de rétrécissement aortique qui occasionne un handicap cardiovasculaire majeur avec une espérance de vie réduite sans traitement.

La prise en charge actuelle repose, comme on l'a dit, je le détaille un peu après, sur les statines à forte dose, l'ézétimibe, les inhibiteurs de PCSK9. Je n'ai pas l'expérience pédiatrique, mais je pense que le lomitapide entre également dans les comparateurs possibles. Il y a d'autres stratégies thérapeutiques qui sont l'aphérèse des LDL possible de façon pratique à partir de 5 ans, mais parfois ça a commencé à partir de l'âge de 3 ans ; la transplantation hépatique sur des cas extrêmes. Il y a des nouvelles options ARN interférent, thérapies géniques qui sont à l'étude.

Je voudrais revenir sur les traitements qu'on utilise. Tout d'abord, les statines qui réduisent la production de cholestérol dans le foie, mais leur efficacité dépend du fonctionnement des récepteurs. C'est un des points importants, puisque l'évinacumab agit indépendamment des récepteurs du LDL.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Les diapositives ne passent pas.

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT.- D'accord. Je reviens sur les traitements. Je disais que les statines agissent en inhibant la chaîne (inaudible 2.36.15 audio 1) réductase et réduisent la production de cholestérol dans le foie, mais leur efficacité dépend du fonctionnement des récepteurs. Une des caractéristiques importantes de l'évinacumab, c'est que ça cible l'angiopoïétine-like 3 qui tient une protéine qui inhibe les enzymes responsables de la dégradation des lipides, la lipase endothéliale et la LPL qui ainsi agissent indépendamment du récepteur des LDL.

La deuxième catégorie, les inhibiteurs des PCSK9, et en particulier l'évolocumab qui augmentent la disponibilité des récepteurs au LDL, l'ézétimibe qui réduit l'absorption intestinale du cholestérol et le lomitapide qui inhibe la MTP qui est la *microsomal triglyceride transfer protein*, qui réduit la production des VLDL et des LDL qui sont les précurseurs et des LDL. C'est une option efficace. Mais comme cela a été dit, cela exige un suivi strict du fait des effets digestifs importants, des troubles intestinaux et la stéatose hépatique.

L'évinacumab agit indépendamment du récepteur du LDL. Il est donc efficace même chez les patients qui ont des mutations qui empêchent l'utilisation normale des récepteurs LDL comme les patients (inaudible 2.37.41 audio 1). C'est une administration simplifiée avec une tolérance qui, après quelques études, est généralement meilleure et efficace chez ces patients qui ont une mutation du récepteur.

Les études ne sont pas nombreuses. On a effectivement des études d'extrapolation dont on a parlé sur des modèles fictifs. Sinon, on a l'étude ELIPSE HoFH qui a concerné 65 patients, évalué les patients sur 24 semaines. Cela a montré surtout une bonne tolérance et une baisse

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

importante du LDL. C'est une étude contre placebo. J'ai retrouvé l'étude Gaudet de 2024, sur 116 patients. C'est une étude en ouvert prolongée sur 48 semaines qui confirme le maintien de la baisse du LDL à ce délai. Il y a encore une étude en 2024 sur 14 enfants de 5 à 11 ans. On n'est pas dans le périmètre concerné, mais à titre indicatif, il a été évalué sur 24 semaines, qui a confirmé la même ampleur de baisse du LDL cholestérol. À titre d'information, l'étude Reeskamp en 2021 sur deux adolescents de 12 et 16 ans. Là aussi, ce n'est pas la tranche d'âge, mais elle a montré tout de même une régression de plaque coronaire par des études coronarographiques.

En synthèse, l'evinacumab est une option thérapeutique qui semble prometteuse pour les patients atteints de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, y compris chez les enfants, avec les réductions importantes du LDL, indépendamment, et cela me semble un point très important, du statut des récepteurs au LDL. Cette efficacité semble se maintenir à long terme. La tolérance semble favorable, avec peu d'effets indésirables graves. Les limites, bien sûr, sont la durée du suivi très courte, l'absence d'évaluation d'événements cardiovasculaires à long terme et la taille d'échantillons très réduite.

En ce qui concerne l'accès précoce, je pense que tous les critères sont remplis, la gravité, la rareté et l'invalidité des patients. C'est une innovation thérapeutique. Il n'y a pas d'alternative thérapeutique et l'urgence de mise en œuvre est également présente. Il me semble qu'on peut répondre quatre fois oui pour la demande d'accès précoce.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci à tous les deux. J'ai une question pour Madame Lemale. On marche sur des œufs en termes de robustesse dans cette tranche d'âge. On comprend bien que c'est difficile. On a cette simulation. On a très peu de cas réels. Vous avez été prudente sur la corrélation qui existe entre le marqueur biologique et le pronostic à long terme sur le plan cardiovasculaire dans ce groupe d'âge précis. Pouvez-vous nous en dire un peu plus ? La vraie question c'est : est-il vraiment indispensable de commencer si tôt ? Il me semble que oui, mais j'aimerais que vous puissiez le conforter par des données de corrélation avec le pronostic. Une autre façon d'y répondre serait de savoir si vous-même vous l'utilisez déjà dans cette tranche d'âge hors AMM.

Mme LÉMALE. - Pour la première question, comme je disais, c'est difficile de répondre parce qu'on n'a pas d'études longitudinales qui vont nous dire en commençant à 6 mois versus en commençant à 4 ans, on a une amélioration. Par contre, on a tout de même des très belles études chez des enfants un peu plus grands qui montrent qu'il y a une corrélation très claire entre le taux de LDL et la survenue d'accidents vasculaires précoces. Comme on l'a dit, il y a des accidents, un infarctus du myocarde qui a été décrit chez un enfant de 4 ans il y a quelques années, en l'absence de traitement.

On sait effectivement qu'un traitement précoce entre 6 mois et 4 ans va déjà améliorer la survenue de lésions athéromateuses extrêmement précoces. Je pense réellement, même s'il n'y a pas de belles études qui démontrent qu'il y a un intérêt à débiter extrêmement précocement ce traitement.

Dans mon expérience personnelle, nous avons obtenu un accès compassionnel pour une enfant de 4 ans en décembre dernier qui avait des taux de LDL/cholestérol qui restaient à 7 grammes malgré un traitement par statine et ézétimibe, une forme très sévère d'hypercholestérolémie homozygote. Cela fait maintenant quatre mois qu'elle est traitée avec une réduction de 60 %, comme cela a été montré dans l'étude observationnelle présentée par le laboratoire. C'est donc 60 % de baisse du taux de LDL/cholestérol et une très bonne tolérance du traitement à la dose de 15 milligrammes par kilo toutes les quatre semaines.

Cela reste vraiment des cas cliniques. C'est une maladie métabolique qui est extrêmement rare, donc on n'a pas une belle série de patients avec 200 patients.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT. Exactement dans la même lignée que la question de Pierre : avez-vous des modèles précliniques, puisqu'en fait, je comprends parfaitement qu'il est très difficile pour vous d'apprécier le meilleur moment de début de ce traitement et que sur cette corrélation entre le taux de lipides sanguins et le risque cardiovasculaire, des modèles précliniques murins ou autres ont-ils montré l'incidence des pathologies cardiovasculaires en fonction de l'âge du début du médicament ? Cela peut paraître un peu loin de la demande d'aujourd'hui, mais je me demandais si cela avait été modélisé.

M^{me} LEMALE. - Je n'ai pas la notion qu'il y ait des études comme cela. Depuis l'instauration du registre REFERCHOL en France, je pense qu'on va pouvoir faire ça au niveau national et centralisé, puisque là, on commence à faire des études avec tous les centres français pour essayer d'avoir au moins une dizaine de patients. Mais c'est vrai qu'en France, les enfants actuellement traités pour une hypercholestérolémie homozygote indépendamment de l'évinacumab, va concerner une dizaine de patients. C'est vraiment une population extrêmement restreinte. Je n'ai pas la réponse à la question.

C'est vrai que là, par exemple, par rapport à mon expérience personnelle, quand on a demandé, après une RCP, après une discussion avec des lipidologues adultes, à débiter ce traitement très précocement chez une enfant de 4 ans, c'est devant des taux de LDL qui sont extrêmement élevés, à 7 grammes. L'évolution va être différente chez ces patients de 7 grammes à 4 ans versus les formes homozygotes où ils ont plutôt 2,5 grammes résiduels avec un traitement statine et ézétimibe. C'est pareil, l'expression phénotypique de la maladie est très variable. C'est très difficile de répondre à votre question. Actuellement, il n'y a pas d'études pour modéliser le traitement avant l'âge de 4 ans.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Après, ce qu'on voit en pratique, c'est que quand on fait des études, des échodoppler des vaisseaux du cou, on a des lésions effectivement. Plus on commence tard, plus on a des lésions vasculaires qui sont présentes. Notamment, c'est le cas chez les patients qui arrivent d'un autre pays et qui viennent pour une prise en charge en France, qui sont déjà adolescents et qui ont déjà des lésions vasculaires très sévères, versus les patients qui sont nés en France, qui ont été dépistés tôt et qui, au même âge, avec un traitement mis en place plus précocement, ont beaucoup moins de lésions vasculaires.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Dernière question, Patrick Naudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans le dossier du laboratoire, je vois qu'il y a : usage compassionnel pour trois patients, mais dans le document préparatoire, il y a cinq patients. Sur cinq patients, on voit qu'il y a une baisse de 77 % la semaine 16, qui passe ensuite à 66 % la semaine 62 et 43 % la semaine 72. Cela veut-il dire qu'il y a une perte d'efficacité au fil du temps ? Qu'est-ce que cela veut dire ?

M^{me} LEMALE.- Effectivement, j'ai lu un dossier où il y avait trois patients. Peut-être que j'ai oublié.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Juste pour la précision, le laboratoire nous a fourni un dossier avec seulement trois patients, mais dans l'EPAR, qui est l'évaluation européenne de l'AMM, ils avaient cinq patients. J'ai repris les deux autres patients supplémentaires qu'avait l'évaluation européenne.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pour la perte d'efficacité ?

M^{me} LEMALE.- Un des patients a eu un retard d'injection d'une dose de médicaments. Ils expliquaient un peu que ce délai de plus de quatre semaines pour l'administration du médicament avait entraîné une remontée du LDL cholestérol. Ce qui avait été démontré dans la première partie de l'étude avec le modèle fictif, c'est qu'on avait l'impression qu'il y avait vraiment besoin de cette dose de 15 milligrammes par kilo toutes les quatre semaines pour avoir une efficacité soutenue. Pour l'efficacité prédite de l'évolocumab, une dose équivalente, on avait effectivement une aire sous la courbe touchée. On a l'impression que cette tranche est plus dépendante du traitement de façon stricte toutes les quatre semaines. Ce que l'on constate en pratique clinique chez nos patients qui sont traités, notamment cette petite patiente qui a moins de 5 ans, c'est une baisse progressive qui est de plus en plus importante, sur les quatre premières injections. On n'a pas l'impression du tout qu'il y ait une perte d'efficacité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup pour votre topo et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée, Madame Lemale.

(Le Docteur Julie Lemale quitte la séance.)

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il des commentaires ? Oui, Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, un commentaire-question sur les données qui nous sont présentées. On n'a pas la validation du modèle de simulation. La seule validation qui est tentée est faite sur un seul patient. Il y a en effet trois ou cinq patients qui sont décrits, mais il y en a un petit, sinon les deux autres ont 4 ans et 5 mois et 4 ans et 4 mois, c'est-à-dire assez proche de l'âge pour lequel on avait des données cliniques préalablement et qu'on a déjà évaluées.

Pour les plus petits, la validation du modèle de simulation repose sur un seul patient. Quand on regarde la corrélation entre les dosages qui ont été faits et leur simulation, elle ne semble pas non plus très bonne. À quatre semaines, le point est en dessous de l'intervalle de confiance. On n'a des données finalement que sur 16 semaines. Je ne sais pas si l'ANSM est présente ou veut commenter, mais je m'interroge sur le fait qu'une AMM soit donnée sans aucune donnée même de validation de PK. C'est une simulation qui n'a pas été validée, il me semble, avec au moins quelques données de patients réels traités. Il y a tout de même une incertitude sur le modèle qui est utilisé sur cette extension. En dehors de la question qui est complètement légitime sur le fait que ce soit possiblement bénéfique de traiter les enfants plus tôt, on peut le comprendre, mais à mon avis, ce serait la première fois que l'on donne un AP et un avis sans donnée clinique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est parfois difficile. Je ne sais pas s'il y a quelqu'un de l'ANSM qui pourrait répondre. J'ai plutôt envie de faire confiance à ceux qui ont fait ce travail. Mona.

M^{me} KASSEM-YOUSSEF.- Désolée, la personne experte en PK n'a pas pu se connecter, mais la réponse que je peux vous apporter sur ce modèle, c'est qu'au niveau de la pédiatrie, une fois les principes de l'extrapolation ont été acceptés, le CHMP pourrait bien se prononcer sur le bénéfice du médicament. Ce qui veut dire que tant que les trois principes de l'extrapolation qui ont été bien détaillés par le laboratoire ont été acceptés, qui sont : la similitude de la maladie entre les différentes tranches d'âge ; une pharmacologie de médicaments qui est jugée aussi similaire ; et une réponse que ce soit efficacité ou *safety* qui est aussi considérée similaire à l'exposition entre les deux populations. Si cela a été accepté, la validation n'est pas un point bloquant ou rédhibitoire au niveau de la décision du CHMP. Voilà ce que je peux apporter sur votre question et en l'absence de notre expert sur la PK.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. C'est important. Merci. Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour aller dans le sens de cette remarque, sur l'efficacité, on a un biomarqueur qui permet de suivre les patients, donc je ne pense pas qu'individuellement cela pose problème. Par contre, c'est peut-être la question d'une surexposition et donc de la sécurité. Je ne sais pas dans quelle mesure il y aura des (inaudible 2.52.58 audio 1) dans cette population d'enfants.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

Examen - Extension d'indication - EVKEEZA 150 mg/mL
(Hypercholestérolémie de 6 mois à 4 ans) (evinacumab) (CT-21220)

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est l'ANSM aussi, c'est ça, Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, mais on peut en parler, je crois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, bien sûr, tout à fait. Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je trouvais que la remarque d'Étienne était tout à fait judicieuse. Juste pour information, en pédiatrie, il nous est arrivé d'avoir des autorisations pour des tranches d'âge pour lesquelles, finalement, on avait très peu de patients, soit diagnostiqués, soit avec des données pharmacocinétiques, notamment pour les anticorps monoclonaux. Vous pouvez commenter, Pierre et Patrick, éventuellement, mais je connais plusieurs indications où on avait donné l'autorisation à partir de l'âge de 1 ou 2 ans et, finalement, il y avait quasiment zéro patient de moins de 4 ans. On avait tout de même donné cette autorisation parce qu'on sait que la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux est très similaire et qu'on n'avait pas d'inquiétude spécifique dans cette tranche d'âge. C'est juste pour commenter ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne peux que confirmer. Je propose qu'on passe au vote. Il y a le droit commun et l'accès précoce.

Il y a un point qui me gêne dans le cadre de l'AM, si on le prend, c'est qu'on n'a pas de plan de développement et on se pose pas mal de questions sur la suite à donner. Comme le suggérait Thierno à côté de moi, c'est qu'on intègre ces données d'EPI au droit commun, comme ça, on les aura. Et ce sera couplé à ce qu'on avait déjà demandé chez les plus grands, donc c'est assez cohérent.

Je vous propose de vous prononcer. Le Bureau attendait beaucoup l'avis de Madame Lemale et de Pierre pour se prononcer, on n'avait pas émis de propositions. Je vous laisse voter sur le droit commun d'abord et sur les quatre réponses de l'accès précoce.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- J'ai une toute petite question sur le droit commun. C'est tout de même pour préciser une AMM sous circonstances exceptionnelles avec des réévaluations. On avait déjà eu ce cas précédemment où on avait octroyé un SMR conditionnel. Je me demandais dans quelle mesure c'était possible et on pouvait conditionner ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est tout à fait envisageable, à la surveillance et aux résultats de l'EPI ? Oui, on fait une EPI associée et ce sera sous réserve du résultat de l'EPI. Maintenant, que se donne-t-on comme délai ? Comme il y a très peu d'enfants, il faut se donner... On s'était donné combien pour les plus grands ?

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il faut bien ça, je pense. Cinq ans, mais je pense que c'est indispensable.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- La dernière fois, on n'avait pas donné de SMR conditionnel. On avait simplement dit qu'on souhaitait réévaluer dans un délai de cinq ans avec les données. Soit on fait pareil, soit on met aussi SMR conditionnel.

M. Le Pr COCHAT, Président.- De toute façon, Mathieu, je te rassure, ça reviendra au même. Parce que si on réévalue, que ce soit conditionnel ou pas, si on doit la baisser, on la baissera. Si on doit l'*upgrader*, on l'*upgradera*. Mais ce n'est pas lié au fait qu'on ait mis un conditionnel ou pas. C'est vrai que ce n'est pas forcément gênant. Réévaluation à cinq ans.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- L'EPI, c'est pour les plus vieux aussi ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, bien sûr. Mais c'est pour être cohérent pour faire une EPI sur les deux groupes d'âge.

Une cheffe de projet pour la HAS.- J'ai affiché qu'il y a déjà une EPI en cours qui a été demandée chez les 5-11 ans, la dernière fois que vous avez évalué, il y a un an, et que si vous veniez à donner un SMR suffisant, elle serait étendue à cette population 6 mois, à 4 ans.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Qu'avait-on donné sur les plus grands ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- SMR important, ASMR III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On y va, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 22 voix contre. Concernant le SMR, j'ai 13 voix pour modéré, 1 voix pour important, 3 voix pour faible et 5 voix pour insuffisant. Concernant l'ASMR, j'ai 15 voix pour le niveau IV, 1 voix pour le niveau V et 1 voix pour le niveau III.

Concernant l'accès précoce, pour le premier critère, j'ai 22 voix pour ; le deuxième critère, j'ai 16 voix pour, 6 voix contre ; le troisième critère, 16 voix pour, 6 voix contre ; le quatrième critère, 16 voix pour, 6 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. C'est modéré, IV, pas d'ISP et accès précoce. Merci.