
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament en vue
du remboursement et/ou pour
une demande d'autorisation d'accès
précoce

Sommaire

3

4

5

6

1. Questionnaire – Partie A7

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie7

1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients7

1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants9

1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)10

1.3. Le médicament évalué13

1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire14

1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)14

1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :14

1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement15

1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?15

1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation15

1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation16

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)17

2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce17

2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé19

2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir20

2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données20

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition22

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse23

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques24

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes25

Introduction

a notamment pour mission de rendre des avis :

- en vue du remboursement sur demande des fabricants de médicaments. Ces avis « en vue du remboursement », favorables ou défavorables, sont transmis au Ministère de la Santé qui devra en décider.
- au sujet des demandes d'autorisation d'accès précoce, également à la demande des industriels, pour une prise en charge immédiate et intégrale d'un produit qui n'est pas encore remboursé. C'est sur la base de cet avis que le Collège de la HAS émet la décision finale.

La HAS dispose de toutes les données médico-scientifiques, mais ne peut pas par elle-même donner les arguments de réflexion du point de vue des patients ou usagers concernés.

C'est pourquoi vous êtes invité(e)s à contribuer aux évaluations.

rend un avis économique sur certains de ces médicaments. La présente contribution lui sera transmise systématiquement.

L'équipe du « service engagement des usagers » se tient toujours à votre disposition pour toute question ou échange. Contact : / 01 55 93 71 18.



Toutes les associations ou groupes représentant les usagers du système de santé peuvent utiliser ce questionnaire.

Vous pouvez consulter les informations publiées destinées aux associations et de patients et d'usagers sur la .

Lors des premières fois, il peut être utile de recevoir des explications : il y a toujours un interlocuteur dédié pour vous répondre, vous orienter ou échanger avec vous par mail (contact.contribution@has-sante.fr) ou par téléphone (01 55 93 71 18). C'est le service Engagement des usagers qui vous répondra : il s'agit d'une équipe qui est à votre écoute.

Pour des informations détaillées sur les principes d'évaluation des médicaments par la Commission de la transparence, vous pouvez consulter les doctrines d'évaluation et . Cette lecture spécialisée n'est pas nécessaire pour remplir ce questionnaire.

NB : pour simplifier la lecture, le masculin est utilisé dans les phrases de ce questionnaire – ceci est simplement une convention de rédaction dans le présent document. .

Note importante

Les questions de ce formulaire ne sont pas contraignantes. Elles ont pour but de vous orienter si vous les trouvez pertinentes.

Si vous le souhaitez, vous pouvez n'utiliser que les cadres « Autres » qui peuvent être agrandis autant que nécessaire.

Seules les questions de la partie administrative tout au début de ce questionnaire sont obligatoires

Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.

Identité de l'association ou du groupe

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

ANHET.F (association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et lipoprotéine(a))



Site internet :

<https://www.anhet.fr/>

Adresse postale (le cas échéant) :

1 rue de Pouilly – 02000 Chéry les Pouilly

Nature de la structure :

- ☐ Association agréée au niveau national
- ☐ Association agréée au niveau régional
- ☒ Association non agréée
- ☐ Autre (préciser) :

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Le cas échéant, affiliation à une fédération ou un réseau :

- Alliance Maladies Rares
- Fh Europe, The European FH Patient Network

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

EVKEEZA, Evinacumab

Dénomination commune internationale (DCI) :

EVKEEZA, Evinacumab

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement ou d'autorisation d'accès précoce :

EVKEEZA (Evinacumab) / Accès précoce – Renouvellement post AMM / indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux LDL-C pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 5 à 11 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

EVKEEZA (Evinacumab) / Remboursement - extension d'indication / indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux LDL-C pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

EVKEEZA (Evinacumab) / Accès précoce – Première demande post AMM / indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux LDL-C pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 4 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

Pour mémoire, cette information figure en regard du nom du médicament sur la page dédiée aux contributions sur le site de la HAS.

☐ En vue du remboursement de droit commun

☒ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des 'groupes', par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc. :

- *Fatigue intellectuelle ou physique*
- *Activités de la vie quotidienne*
- *Mobilité/déplacement*
- *Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur – Scolarité, activités sportives et ludiques, etc.*
- *Vie professionnelle – Capacité de travail*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*
- *Vie sociale*
- *Impacts psychologiques*
- *Douleur*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

L'Hypercholestérolémie Familiale Homozygote (HFHo) est une forme génétique rare et très sévère de la pathologie. Elle est encore méconnue de la population générale et des médecins.

ANHET.F est adhérent à l'Alliance Maladies Rares pour cette forme de l'hypercholestérolémie familiale puisqu'elle touche environ 1 patient sur 300 000.

Ces patients ont un taux de LDL-cholestérol 6 à 8 fois supérieur à la normale (entre 4 et 12 g/L) et ce dès la naissance. Tandis que les patients hétérozygotes ont une concentration de LDL-c entre 1,9 et 4 g/L et ce dès la naissance.

La forme homozygote correspond à un manque de récepteurs (ou à des récepteurs inactifs) pour retraiter le cholestérol apporté par l'alimentation et fabriqué par le foie. En résulte une élévation majeure du LDL-c qui provoque des dépôts de cholestérol intravasculaires (athérome sévère prématuré), engageant précocement le pronostic vital.

La sévérité de la maladie est donc due à une atteinte athéromateuse très précoce, débutant dans les premières années de vie. Les répercussions seront polyartérielles. La pathologie affecte principalement les artères coronaires, la valve aortique, mais aussi les artères périphériques. Les enfants peu-

vent 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 récente¹, la forme homozygote est associée aux prévalences suivantes :

- Infarctus du myocarde : 15,1 % à un âge moyen de 24,5 ans
- Accident vasculaire cérébral : 2,1% à un âge moyen de 43,5 ans
- Décès d'origine cardiovasculaire : 22,4 % à un âge moyen de 22 ans

Bien souvent non dépistés précocement ou insuffisamment traités, les patients jeunes sont dans l'obligation de subir de multiples interventions chirurgicales artérielles en raison des plaques d'athéromes (angioplasties, désobstructions, ablations, ...).

L'impact social est important : rupture de scolarité, difficulté pour trouver un emploi, arrêts longue maladie, cessation d'activité, mise en invalidité d'où un impact financier important tant personnel que sociétal.² 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 à envisager d'avoir des enfants avec la double inquiétude non seulement de transmettre cette hérédité mais aussi de mourir précocement et donc de laisser son enfant orphelin.

Une méta-analyse conduite à partir de données publiées jusqu'en 2021² 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 SF-26 : dimensions physique, sociale, douleur, restriction d'activités liées à la santé physique et l'état général. Les personnes nécessitant un traitement par aphérèse des lipoprotéines rencontraient des difficultés à poursuivre leurs études ou à trouver un emploi.

Une étude qualitative néerlandaise³ auprès de 20 patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, suivis par 3 centres spécialisés de traitement de l'hypercholestérolémie familiale, a mis en évidence que la qualité de vie, mesurée avec le questionnaire EQ-5D-5L était légèrement inférieure à celle de la population générale des Pays-Bas (baisse de 5% du score d'utilité médian).

¹ Kramer AI, Akioyamen LE, Lee S, Bélanger A, Ruel I, Hales L, et al. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology* 2022;29(5):817-28

² Alothman L, Bélanger AM, Ruel I, Brunham LR, Hales L, Genest J, et al. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical lipidology* 2022;16(1):52-65.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2021.11.014>

³ Mulder J, Kranenburg LW, Treling WJ, Hovingh GK, Rutten JHW, Busschbach JJ, et al. Quality of life and coping in Dutch homozygous familial hypercholesterolemia patients: A qualitative study. *Atherosclerosis* 2022;348:75-81.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.015>

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportés par les patients¹ qui vous semblent adaptés pour cette maladie ?

☐ Non

☒ Oui, lesquels ?

Pour la population pédiatrique, il existe un outil d'évaluation qui est le PedsQL 4.0 – Pediatric Quality of Life Inventory.

1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des « groupes », par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc.

- *Fatigue intellectuelle ou physique*
- *Activités de la vie quotidienne*
- *Mobilité/déplacement*
- *Problématique spécifique aux maladies génétiques impactant d'autres membres de la famille*
- *Vie professionnelle – Capacité de travail*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*
- *Vie sociale*
- *Impacts psychologiques*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les proches ou les aidants ?

Il est important de prendre en compte l'aspect héréditaire de cette pathologie génétique qui se répercute sur plusieurs membres d'un même foyer. Il est à souligner que les 2 parents sont forcément atteints de la forme hétérozygote. Ils doivent donc faire face à leur propre pathologie, mais également porter la culpabilité de l'avoir transmise sous sa forme sévère.

¹ Parfois appelés PROMs. Les '*Patient reported outcomes measures*' sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.

Ainsi, sans traitement et prise en charge, la pathologie se développe inmanquablement, et amène les patients (mais aussi les autres membres de la famille) vers des situations anxiogènes à répétitions, du stress, une fatigue importante qu'ils communiquent à leur entourage avec la peur de faire un accident cardiaque, une récurrence, encore plus quand un décès précoce a eu lieu au sein de la famille.

Les récurrences d'événements cardiovasculaires sont fréquentes pour cette pathologie et provoquent de véritables traumatismes psychologiques.

La maladie nécessite des mesures d'hygiène alimentaire, en essayant de se rapprocher du régime méditerranéen qui est principalement basé sur des ingrédients d'origine végétale. Cette hygiène alimentaire doit être adoptée par toute la famille pour qu'elle soit acceptée par le patient. Cependant, la nutrition n'intervient que peu sur la baisse du LDL-c, surtout pour la forme homozygote.

Pour cette forme, les soins sont contraignants et les parents sont dans l'obligation d'accompagner leurs enfants et adolescents durant les différents soins et interventions chirurgicales. Ainsi, cet accompagnement nécessite une disponibilité souvent incompatible avec un emploi.

1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)



Les informations demandées ici sont importantes pour la Commission de la transparence car elle évalue les nouveaux produits comparativement aux options thérapeutiques déjà disponibles. Les avis en vue du remboursement comportent notamment une gradation du progrès thérapeutique apporté par un nouveau médicament au regard des traitements actuellement disponibles ou de la prise en charge habituelle. C'est ce que l'on appelle « l'Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR). L'ASMR comporte cinq niveaux allant de « absente » (ASMR V) à « majeure » (ASMR I).



Merci de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le produit évalué (même maladie, même âge, même objectif, traitement donné au même stade d'évolution, par exemple en première intention ou après échec d'un autre traitement, etc.).

Donner une brève description de ces traitements, de leurs avantages et inconvénients, et de leur impact sur la qualité de vie (effets bénéfiques ou indésirables, facilité ou difficulté d'usage) et sur le parcours de soins du patient (hospitalisation, déplacements hors du domicile, fréquence des bilans liés au suivi du traitement, etc.).

Quels sont les traitements actuels utilisés dans l'indication mentionnée pour ce dossier ? Par exemple, médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.

- Les thérapies les plus courantes et de première intention sont les statines en association avec l'ézétimibe. Pour les patients HFHo, ces traitements sont largement insuffisants du fait de leur mécanisme d'action et surtout d'une concentration extrêmement élevée de Ldl-c. Concernant les jeunes enfants une prescription de statine hors AMM est souvent nécessaire.
- La prise en charge médicale d'un patient HFHo nécessite une indication d'aphérèse (épuration du sang par une machine comme pour une dialyse) et ce à partir de 5 ans. Les séances de LDL-aphérèses sont souvent indiquées de façon bimensuelle pour les HFHo. Les séances, si elles sont salvatrices, sont extrêmement lourdes et participent également au fardeau de la pathologie. Le patient doit se déplacer sur une unité spécialisée au sein des 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 (prise en charge taxi). La séance dure plusieurs heures. Les patients relatent une fatigue après les séances et une lourdeur d'organisation importante. Du fait de ces contraintes liées à l'aphérèse, certains de patients renoncent ou ne permettent pas la mise en place de ce traitement, ce qui met en péril leur vie. De plus, pour un jeune patient, il doit être accompagné par un de ses parents lors de ces soins, ce qui est incompatible pour le parent avec un emploi.
- Une thérapie innovante (Anti-PCSK9) est remboursée pour les enfants à partir de 10 ans ainsi que pour les adultes HFHo. Toutefois du fait d'absence de récepteurs LDL-c ou de récepteurs inactifs, les patients homozygotes paraissent bien souvent échapper partiellement à l'efficacité de ces traitements.
- Les patients HFHo 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. Un régime alimentaire particulièrement pauvre en graisse est recommandé afin d'éviter ces effets secondaires sur le plan gastrique. Pour beaucoup de patients, cet impératif limite une posologie trop importante, voire peut avoir une influence sur l'observance.
Quelques patients témoignent des effets secondaires gastriques gênants au quotidien (diarrhées graisseuses, ballonnement, maux de ventre, etc.).
Cependant, d'autres patients disent avoir pu dépasser cette phase de désagrément et trouver un équilibre de vie. Ces patients ajoutent que le mode d'administration (oral) leur permet de retrouver une certaine liberté de vie et d'autonomie.
A ce jour, les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas accès à ce traitement.
- Depuis juin 2023, dans le cadre d'un accès précoce, les patients adultes et adolescents de plus de 12 ans ainsi que depuis avril 2024, les enfants de plus de 5 ans peuvent bénéficier d'un anticorps monoclonal ANGPTL3 en traitement de dernière intention. Ce traitement, n'agissant pas sur les récepteurs du LDL-c, permet une baisse d'environ 50% de cette lipoprotéine. De plus, les différentes études scientifiques et retours cliniques démontrent une excellente tolérance chez les patients tant adulte qu'enfant. A ce jour, les patients homozygotes de moins de 5 ans n'ont pas accès à ce traitement.

- Du fait des traumatismes provoqués par les différents événements cardiovasculaires, le patient peut connaître des séjours de prise en charge en soins intensifs, être amené à consulter un(e) psychologue.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

- Statine et Ezitimibe, permettent une légère réduction de Ldl-c chez les patients HFHo et sont peu coûteux.
- Les séances de LDL-aphérèse sont salvatrices car efficaces pour les patients mais accessible qu'à partir de 5 ans.
- A partir de 10 ans, un anti-PCSK9 participe à la baisse du LDL-c et ce sans effets secondaires importants (très bonne tolérance démontrée par les différentes études et relayée par les patients).
- Les inhibiteurs de la MTP ne sont pas remboursés pour les enfants.
- Les anticorps ANGPTL3 permettent une réduction d'environ 50% du taux de LDL-C et sont efficaces sur les patients homozygotes. De plus, une excellente tolérance est démontrée à l'unanimité par les études et rapportée par les patients. A ce jour, ils ne sont pas accessibles pour les moins de 5 ans.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

- Statines et Ezitimibe ne sont pas suffisamment efficaces pour les patients homozygotes. Quelques patients présentent une intolérance aux statines.
- Accessible à partir de 5 ans, les séances de LDL-aphérèse sont extrêmement contraignantes et participent également au fardeau de la pathologie. Le patient doit se déplacer sur une unité spécialisée au sein des centres hospitaliers à la fréquence de tous les quinze jours ou de manière mensuelle. Il y a peu de centres en France et les jeunes et moins jeunes patients sont souvent obligés de se déplacer sur plusieurs dizaines, voire centaines de kilomètres (prise en charge taxi). La séance dure plusieurs heures. Cette thérapeutique est fatigante. Du fait des contraintes liées à l'aphérèse, certains de patients renoncent, ou du fait de la distance qui les sépare des centres spécialisés ne peuvent pas bénéficier de ce traitement, ce qui met en péril leur vie. Ces séances nécessitent souvent la présence d'un des parents, ce qui est incompatible pour le parent, avec un emploi.
- Une thérapie innovante (Anti-PCSK9) est partiellement efficace sur les patients homozygotes. Ils paraissent échapper en grande partie à ces traitements du fait d'un manque de récepteurs Ldl-c (ou à des récepteurs inactifs).

- Les inhibiteurs de la MTP (Lomitapide) ne sont pas accessibles pour les patients pédiatriques.
- Les anticorps monoclonaux ANGPTL3 (Evinacumab) ont un mode d'administration en perfusion mensuelle dans le cadre d'une hospitalisation de jour qui peut représenter une certaine perte d'autonomie sauf pour ceux qui sont en aphérèse. En effet, dans ce cas, la perfusion est alors pratiquée après la séance.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ?

A ce jour, depuis 1 an, les enfants HFHo de 5 ans à 12 ans bénéficient de l'Evinacumab, leur permettant enfin d'atteindre ou de se rapprocher des objectifs en termes de taux de Ldl-c pour stopper ou ralentir considérablement une athérosclérose rapidement évolutive. De plus, les patients concernés relatent une très bonne tolérance à ce traitement.

Par contre, les enfants de moins de 5 ans bénéficient de peu de traitements efficaces. Au vue du taux de Ldl-c extrêmement élevé intra-utérin et également dès la naissance ainsi que des cas de mort subite ou de complications vasculaires décrites dès l'âge de 4 ans, il nous semble important que les enfants de moins de 5 ans aient accès à un traitement efficace afin de limiter les répercussions de la pathologie. Il est important de réduire leur concentration de LDL-cholestérol pour stopper ou ralentir les complications neuro-cardiovasculaires induites par la forme de la pathologie. L'extension d'indication pour un remboursement avant 5 ans est donc nécessaire.

1.3. Le médicament évalué



Les catégories ci-dessous sont proposées à titre indicatif, elles peuvent être utilisées dans certaines questions. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients principaux qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :

- *l'état de santé de la personne concernée, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave ;*
- *la qualité de vie (notamment impact sur la fatigue intellectuelle ou physique, les activités de la vie quotidienne, la mobilité et les déplacements, la vie professionnelle ou les capacités de travail, la vie affective, la vie sexuelle, la vie sociale ou d'autres aspects à préciser. Dans le cadre de la pédiatrie, il pourrait s'agir notamment de la croissance, la scolarité, des activités ludiques et sportives ;*
- *la qualité de vie de ses proches ;*
- *l'usage de ce traitement ;*
- *le parcours de santé et de vie du patient ;*
- *autres : n'hésitez pas à ajouter tout autre élément que vous souhaitez.*

1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Le libellé de l'indication demandée (ce qui désigne les patients concernés) par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ? D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ? Merci de justifier votre réponse.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).



Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement remplir la rubrique « Si vous avez une expérience... » ci-dessous (§ 1.3.2).

Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, ne remplir que la rubrique « Si vous n'avez pas d'expérience... » (§ 1.3.3).

Vous pouvez laisser vide l'une ou l'autre de ces rubriques.

1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)

1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport aux traitements actuels ?



Exemples d'amélioration (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaires, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Associé aux autres traitements, l'Evinacumab permet une baisse considérable du taux de LDL-c pouvant permettre de se rapprocher ou même d'atteindre les objectifs fixés en terme de LDL-c chez les patients HFHo et ce sans faire peser de contraintes importantes sur eux. Le patient peut également adopter une hygiène alimentaire beaucoup moins sélective, celle-ci étant pratiquement impossible à tenir dans le temps.

Une hygiène alimentaire trop contraignante peut représenter une vraie lourdeur de vie, une perte de qualité de vie chez les enfants, empêchant une socialisation réussie. En effet, une alimentation stricte est souvent possible dans le cercle familial proche mais ne peut pas être respectée lors des invitations chez les camarades de classe pour les anniversaires, ou chez les copains des activités extra-scolaires.

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 personnes concernées ont pu constater une vraie amélioration de leur qualité de vie et de l'efficacité de ce traitement. Ce médicament représente une véritable espérance et qualité de vie, leur permettant de ne plus être prisonnier d'une morbidité précoce ou de soins lourds à vivre si un traitement efficace est proposé précocement dès l'enfance.

Une appréhension et lassitude peuvent exister face au mode d'administration (perfusion). L'hospitalisation de jour peut également représenter une certaine perte de qualité de vie du fait des déplacements et du temps nécessaire mais qui devrait disparaître par des hospitalisations à domicile dans un avenir proche (nous l'espérons !). Pour les patients bénéficiant de séances d'aphérèse, la perfusion est réalisée en fin de séance et ne représente donc pas une lourdeur supplémentaire à vivre.

Même si ces traitements représentent un coût financier important pour la société, il nous semble que cela est à mettre en corrélation avec la prise en charge d'un patient HFHo connaissant une dégradation de son état de santé dès l'enfance du fait des complications induites par la pathologie.

Selon le Professeur BRUCKERT « les anticorps monoclonaux anti-ANGPTL3 sont non seulement efficaces, avec une réduction de 50 % du taux de LDL-cholestérol, mais également très bien tolérés, représentant ainsi le progrès le plus important depuis quarante ans. Sa mise à disposition laisse espérer l'épargne de la LDL-aphérèse »⁴

⁴ Article dans Le Monde « Grand Angle – Spécial Maladies Rares du 1^{er} mars 2023 »

1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

Quels sont les principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ?

Le principal inconvénient est le mode d'administration qui est par perfusion en hospitalisation de jour.

1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation



Exemples d'attentes (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaires, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport aux traitements actuels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

Quelles sont les principales craintes concernant ce médicament, notamment par rapport aux traitements actuels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)



Cette partie concerne uniquement les demandes d'autorisation d'accès précoce

Si votre contribution concerne un avis en vue du remboursement, merci de passer directement à la partie C « Synthèse ».



La décision d'autoriser ou non l'accès précoce prise par la HAS repose réglementairement sur quatre critères :

- 1. le caractère rare, grave ou invalidant de la maladie traitée par le médicament pour lequel la demande d'autorisation précoce est faite.*
- 2. l'absence de traitement approprié disponible.*
- 3. le caractère présumé innovant du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*
- 4. l'impossibilité de différer le traitement.*

C'est pourquoi nous vous invitons dans cette rubrique à vous positionner sur ces questions.



Vous pouvez utiliser les champs « autres » d'une manière libre pour vous exprimer.

2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ?

L'Hypercholestérolémie Familiale Homozygote (HFHo) est une forme génétique rare et très sévère de la pathologie.

Ces patients ont un taux de LDL-cholestérol 6 à 8 fois supérieur à la normale (entre 4 et 12 g/L) et ce dès la naissance. La forme homozygote correspond à un manque de récepteurs (ou à des récepteurs inactifs) pour retraiter le cholestérol apporté par l'alimentation et fabriqué par le foie. En résulte, une élévation majeure du LDL-c qui provoque des dépôts de cholestérol intravasculaires (athérome sévère prématuré), engageant précocement le pronostic vital.

La sévérité de la maladie est donc due à une atteinte athéromateuse très précoce, débutant dans les premières années de vie. Les répercussions seront 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.

Ce traitement concerne une pathologie rare et sévère puisqu'elle touche environ 1 patient sur 300 000.

Une méta-analyse récente¹ résume bien de manière factuelle la gravité de la pathologie puisque la forme homozygote est associée aux prévalences suivantes :

- Infarctus du myocarde : 15,1 % à un âge moyen de 24,5 ans
- Accident vasculaire cérébral : 2,1% à un âge moyen de 43,5 ans
- Décès d'origine cardiovasculaire : 22,4 % à un âge moyen de 22 ans

De plus, une autre méta-analyse conduite à partir de données publiées jusqu'en 2015 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 SF-26 : dimensions physique, sociale, douleur, restriction d'activités liées à la santé physique et l'état général.

Les personnes nécessitant un traitement par aphérèse des lipoprotéines rencontraient des difficultés à poursuivre leurs études ou à trouver un emploi.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ?

La majorité des traitements existants ne sont pas suffisants pour permettre aux patients homozygotes d'atteindre les recommandations LDL-c et ainsi stopper ou réduire une athérosclérose précoce et rapidement évolutive. Sans une baisse drastique du LDL-c, les patients connaîtront des événements neuro-cardio-vasculaires à répétition, pouvant amener le patient homozygote vers une situation de handicap, voire vers un décès précoce.

Depuis 1 an, dans le cadre d'un accès précoce, les enfants de 5 ans à 12 ans bénéficient de ce traitement en dernière intention, ce qui paraît répondre à leurs besoins.

Par contre, les enfants de moins de 5 ans bénéficient de peu de traitement pour contenir les complications de la pathologie et ne permettant donc pas une baisse du LDL-c suffisante pour atteindre les objectifs recommandés et éviter les complications neuro-cardiovasculaires précocement dans l'enfance. Il est à noter que dans les cas extrêmes de la forme homozygote, les enfants peuvent connaître des complications cardiovasculaires, voire une mort subite avant 5 ans.

Quelles sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ?



Cette question porte sur le caractère innovant de l'usage du produit pour lequel la demande d'autorisation d'accès précoce est demandée.

Le caractère innovant du produit dans l'indication demandée repose notamment² sur deux points :

- l'apport d'un changement substantiel en matière d'efficacité y compris sur la qualité de vie, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins ;*
- la couverture d'un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : usage adapté pour les enfants).*

L'inhibiteur ANGPTL 3 (Evinacumab) représente un véritable espoir de qualité de vie pour les patients homozygotes puisque ce traitement est efficace sans faire peser des effets secondaires importants. Les patients bénéficiant de ce traitement adhèrent à cette proposition de soins, laissant espérer une bonne observance.

Tant les patients que les médecins reconnaissent l'efficacité de l'Evinacumab et au-delà d'un traitement par perfusion, de sa facilité d'emploi au quotidien.

De plus, à ce jour, les enfants HFHo de 5 à 12 ans ont accès à ce traitement innovant de dernière intention dans le cadre d'un accès précoce. Il est important de maintenir cet accès pour ce public pédiatrique.

D'autre part, les enfants de moins de 5 ans ont peu de traitements suffisamment efficaces, ce qui représente une véritable perte de chance de vie au regard des répercussions extrêmement précoces des événements neuro-cardio-vasculaires dans cette population.

2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé



Il est essentiel pendant l'accès précoce d'observer avec attention l'utilisation et les effets du médicament pour mieux le connaître et évaluer son efficacité et ses effets indésirables en « vie réelle ».

Les données relatives à l'utilisation et aux effets du médicament sont collectées auprès des patients de deux façons :

- par le médecin durant les consultations : le médecin prescripteur de ce médicament posera des questions aux patients sur l'état dans lequel ils se sentent avec le traitement ;*
- par les patients eux-mêmes entre les consultations : les patients (et/ou leurs proches dans certains cas) recevront un ou plusieurs questionnaires en ligne ou sous format papier afin de recueillir eux-mêmes des données de santé et plus particulièrement de qualité de vie. Ces questionnaires de qualité de vie*

² Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document :

doivent être remplis par les patients eux-mêmes, sans interprétation du médecin ou de tierces personnes.

La façon dont cette surveillance et cette collecte de données sont organisées est décrite en détail dans un document spécifique nommé « Protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données », ou : PUT-RD.

Nous vous invitons à nous donner votre avis sur les données ou informations qu'il serait pertinent de recueillir du point de vue des patients et/ou des aidants.



Dans cette rubrique, nous vous demandons d'exprimer les types de données ainsi que la façon de les recueillir qui sont les plus pertinentes de votre point de vue. Il n'est pas utile de mentionner les données purement médicales telles que les paramètres biologiques.

2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quels sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

Les patients pourraient renseigner les éléments suivants :

- Effets secondaires ressentis et constatés
- Ressenti par rapport au traitement, au mode d'administration ;
- Apparition ou disparition de symptômes ;
- Ressenti sur la vie quotidienne et à plus long terme

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données



La soumission d'un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données » (PUT-RD) est une obligation légale pour le laboratoire pharmaceutique qui soumet une demande d'accès précoce. Ces données d'utilisation vont renforcer les connaissances sur le médicament en pratique clinique habituelle.

Le PUT-RD a notamment pour vocation la collecte de données et la surveillance des patients ; il doit mentionner ce qui sera collecté à cette fin³.



Le PUT-RD n'est pas publié sur notre site. La HAS peut décider de le transmettre tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations de patients constitués en personne morale.

Si vous souhaitez consulter ce document pour le commenter dans cette rubrique, merci de nous adresser un mail de demande à . La consultation du document est soumise à la signature d'un engagement de confidentialité, et ne sera approuvée que pour les associations constituées en entité morale. La transmission du document se fait en général sous 72h.

Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

☐ Oui

☒ Non

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

Pas de commentaire

³ Également appelées « variables d'intérêt »

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition



La Commission de la transparence peut décider d'auditionner une ou des associations ou groupes d'utilisateurs lors de l'examen de la demande.

Vous pouvez ici manifester votre intérêt pour une telle audition (en plus de cette contribution écrite).

ATTENTION : Les auditions devant la commission de la transparence sont ordinairement accordées dans le cadre des autorisations d'accès précoce ; elles sont exceptionnelles dans le cadre du remboursement.

Souhaitez-vous être auditionné ?

☐ Oui

☒ Non

Pour quelles raisons ?

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse



Listez les points les plus importants de votre contribution. Par exemple :

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...
- Les thérapeutiques actuellement disponibles sont (in) adéquates parce que ...
- Le médicament étudié répond (peu) aux besoins et attentes des patients parce que ...
- Les besoins thérapeutiques non couverts les plus importants sont ...

Cette liste n'est bien entendue pas limitative.

L'HFHo est une pathologie génétique très sévère et rare avec des thérapeutiques très contraignantes (aphérèse) et qui plus est insuffisantes. Le risque d'événements cardiovasculaires, accompagnés de récurrence, dès l'enfance, est majeur.

Depuis environ 1 an, l'autorisation d'accès précoce de l'Evinacumab a représenté une véritable solution de soins pour les enfants de moins de 12 ans. Ce traitement représente un vrai progrès de vie sans faire peser sur ces derniers une hygiène de vie trop contraignante, pouvant représenter un véritable handicap en termes de socialisation et d'ouverture sur l'extérieur de la famille. Nous sollicitons donc la reconduction de cet accès précoce pour cette population.

D'autre part, dans le cas d'un taux de cholestérol dans la fourchette haute de la forme homozygote, il est impératif pour la vie et la survie de cette population pédiatrique que le traitement soit disponible le plus tôt possible. Il nous semble donc important que cet accès précoce soit étendu aux enfants de moins de 5 ans.

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques



Si vous souhaitez compléter les informations que vous jugez utiles pour la Commission de la transparence, merci d'utiliser cette partie de façon libre.

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire



Indiquer la méthode utilisée pour renseigner les différentes parties de ce questionnaire (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, entretiens qualitatifs de patients ou de proches ayant eu accès aux traitements lors d'essais cliniques, appels téléphonique, nombre de participants, échanges internationaux avec des associations de pays où le traitement est déjà commercialisé, avec les périodes concernées).

Selon quelles méthodes avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles ?

Nous avons récolté les différents éléments au cours de notre activité :

- Réseaux Sociaux (Facebook, Twitter)
- Synthèse de témoignages individuels lors de réunions d'information ou via le site internet
- Correspondances patients
- Permanences dans le cadre d'une convention avec l'Ap-Hm.
- Comité scientifique de l'association

Selon quelles méthodes avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement ?

Témoignages des patients concernés (oraux ou écrits) et témoignages des médecins

Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution ?

Monsieur RIBES Lionel (président ANHET.F), Madame PAMART Florence (secrétaire générale), Madame DEMAZURE Catherine (trésorière).

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ? Si oui, lesquelles ?

Non

Pouvez-vous nous donner une estimation du temps qui a été nécessaire pour rédiger cette contribution ?

Environ une vingtaine d'heure

Avez-vous rencontré des difficultés pour remplir ce questionnaire, et si oui, lesquelles ?

Non

Remerciements

Nous vous remercions vivement pour votre apport et votre temps passé. Nous les savons importants. Votre contribution sera prise en compte par la Commission de la transparence. Elle sera distribuée à tous les membres de cette dernière au même titre que les autres pièces du dossier, et fera l'objet d'une présentation orale par les membres des commissions nommés en qualité de membres adhérents d'une association d'utilisateurs avant les délibérations.

Conception du questionnaire

Ce questionnaire a été construit en collaboration avec des représentants associatifs via un groupe de travail dédié. Pour plus d'information, [cliquez ici](#).

