

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

évinacumab

EVKEEZA 150 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 30 août 2023

- Hypercholestérolémie homozygote familiale
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteur : hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale, en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c).

Place dans la stratégie thérapeutique	Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la CT (avis du 19/10/2022). Chez les adolescents et adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles bien conduits et à dose maximale tolérée, EVKEEZA (évinacumab) constitue un traitement de dernière intention, en 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 PCSK9 (évolocumab), avec ou sans aphérèse des LDL.
Service médical rendu (SMR)	Maintien du SMR IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Les nouvelles données présentées fondées sur des analyses exploratoires et intermédiaires de la phase d'extension de l'étude OLE avec un suivi médian de traitement de 24 mois ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de EVKEEZA (évinacumab) par la Commission (avis du 19/10/2022). Par conséquent, EVKEEZA (évinacumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints

	d'hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des LDL-C.
Population cible	La population cible d'EVKEEZA (évinacumab) dans le cadre de l'indication de l'AMM peut être estimée à environ 200 patients.
Demande de données	Compte tenu des incertitudes qui persistent, notamment liées à la nouveauté du mécanisme d'action, la Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS demandée par l'EMA lorsque ceux-ci seront disponibles.
Recommandations particulières	➔ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande le statut de médicament d'exception.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Rappel des données cliniques d'efficacité précédemment examinées par la Commission (avis du 19/10/2022)	9
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation : analyse intermédiaire de l'étude OLE en date du 25 mai 2022 ⁹	10
3.3 Profil de tolérance	11
3.3.1 Rappel des données cliniques de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 19/10/2022)	11
3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation : analyse intermédiaire de l'étude OLE en date du 25 mai 2022	11
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	13
3.3.4 Données issues du PSUR et du PBRER	13
3.3.5 Données issues du RCP	13
3.4 Modification du parcours de soins	14
3.5 Programme d'études	14
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	18
5.6 Demande de données	18
5.7 Autres recommandations de la Commission	18

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Août 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande de réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire
Contexte	Dans son avis du 19/10/2022¹, la Commission de la Transparence a octroyé à EVKEEZA (évinacumab) 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des LDL-c. Le laboratoire sollicite une réévaluation de l'ASMR qui fait l'objet de ce présent avis. Il est à noter qu'en parallèle, le laboratoire a sollicité une autorisation d'accès précoce post-AMM pour EVKEEZA (évinacumab) dans la même indication que celle de son AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	évinacumab (C10AX17) EVKEEZA 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 2,3 ml (CIP : 34009 550 890 4 9) – 1 flacon en verre de 8 ml (CIP : 34009 550 890 5 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ULTRAGENYX (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « En complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale. »
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 17/06/2021 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : Sans objet Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. L'Agence européenne des médicaments a demandé la mise en place d'une étude de type PASS (<i>Post-Authorization Safety Study</i>), menée sur la base d'un registre, et ayant pour objectifs d'évaluer : – la tolérance à long terme d'EVKEEZA chez les patients âgés de 12 ans et plus et atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, – la fréquence des grossesses survenant au cours du traitement par évinacumab et l'issue de ces grossesses, – l'impact du traitement par évinacumab sur le processus de formation de l'athérosclérose au cours du temps. Par ailleurs, l'AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 1.0).
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH)

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à EVKEEZA (évinacumab) en date du 19 octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385348/fr/evkeeza-evinacumab

	Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en cardiologie, endocrinologie-diabétologie-nutrition, médecine interne. Statut particulier Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 15 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes une fois par mois (toutes les 4 semaines). Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	L'évinacumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie spécifiquement à l'ANGPTL3 (angiopoïétine like 3) et l'inhibe. Il s'agit du premier médicament utilisant ce mécanisme d'action.
Mécanisme d'action	L'ANGPTL3 fait partie de la famille des protéines de type angiopoïétine qui s'exprime principalement dans le foie et joue un rôle dans la régulation du métabolisme des lipides en inhibant la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase endothéliale. Le blocage de l'ANGPTL3 par l'évinacumab abaisse les taux de triglycérides (TG) et de cholestérol HDL (HDL-C) en libérant respectivement les activités de la LPL et de la lipase endothéliale de l'inhibition de l'ANGPTL3. Par ailleurs, l'évinacumab réduit le cholestérol LDL (LDL-c) indépendamment de la présence du récepteur des LDL (LDLR) en favorisant le traitement des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et la clairance des restes de VLDL en amont de la formation des LDL par un mécanisme dépendant de la lipase endothéliale.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, EVKEEZA (évinacumab) est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Espagne et en Italie. Aux États-Unis, EVKEEZA (évinacumab) dispose d'une autorisation de mise sur le marché avec un libellé d'AMM superposable à celui de l'AMM européenne. Par ailleurs, depuis le 21/03/2023, une autorisation de mise sur le marché dans la population pédiatrique a été octroyée dans l'indication suivante « <i>EVKEEZA is an angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) inhibitor indicated as an adjunct to other low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering therapies for the treatment of pediatric patients, aged 5 years to 11 years, with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH).</i> »
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 7 juin 2023. • Date d'adoption : 21 juin 2023. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 30 août 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée²

Description de la maladie

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une dyslipidémie héréditaire de transmission autosomique dominante, caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-c entraînant à long terme un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

Les hypercholestérolémies familiales sont des maladies métaboliques génétiques dues à des mutations bi- (HFHo) ou mono-alléliques (HFHe) sur les gènes LDLR (90% des cas de mutations), APOB ou PCSK9 qui contrôlent la production, la structure ou la reconnaissance des récepteurs au LDL. Ainsi, la quantité des récepteurs LDL fonctionnels ayant pour rôle de capter le LDL-c dans le sang est diminuée, augmentant le taux de LDL-c.

Les mutations du LDLR sont classées selon les 3 sous-types suivants :

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

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

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

Épidémiologie

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) est une dyslipidémie très rare (prévalence estimée entre 1/160 000 et 1/320 000). En France, selon les données de la cohorte REFERCHOL (Registre Français de l'hypercholestérolémie familiale)³, environ 270 patients auraient une HFHo.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations européennes de 2019⁴, le diagnostic de l'HF est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès important et continu de LDL-c depuis la naissance. L'objectif du traitement est de réduire le taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires. Les taux cibles de LDL-c sont de :

- < 100 mg/dL (< 2,6 mmol/l) chez les adultes avec un risque cardiovasculaire modéré,
- < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/l) chez les adultes avec un risque cardiovasculaire élevé,

² L. Catapano et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias - European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058.

³ Cohorte non publiée : Registre REFERCHOL. France. Disponible sur : <https://www.nsfa.asso.fr/recherche-clinique/referchol/>

⁴ F Mach et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal (2020) 41, 111-188.

- < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) pour les patients à très haut risque cardiovasculaire, que ce soit en prévention primaire ou secondaire.

À noter qu'en plus de l'atteinte de ces objectifs, il est également recommandé d'obtenir une diminution du taux de LDL-c d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale.

Chez l'enfant et l'adolescent, l'hypercholestérolémie familiale est principalement diagnostiquée sur la base de critères cliniques adaptés à la population pédiatrique, tels que les critères de Wiegman⁵ qui sont les plus utilisés en France. Les recommandations suggèrent qu'un traitement précoce peut réduire le taux de LDL-c, améliorer la fonction endothéliale, atténuer considérablement le développement de l'athérosclérose et améliorer les résultats coronaires. Chez les enfants âgés de plus de 10 ans, l'objectif est d'atteindre une valeur de LDL-c < 1,30 g/L (< 3,5 mmol).

La prise en charge de l'HFHo repose sur la combinaison de mesures hygiéno-diététiques, d'un traitement hypolipémiant précoce et d'aphérèses des lipoprotéines si disponible.

Les statines sont recommandées en première intention. En cas d'échec du traitement par statine à la dose maximale tolérée, une association avec l'ézétimibe ou la cholestyramine est recommandée. Il est à noter cependant que pour des raisons de tolérance digestive très médiocre, la cholestyramine n'est quasiment plus utilisée⁶. De plus, la LDL-aphérèse est également recommandée chez les patients HFHo⁶.

En troisième intention, un inhibiteur du PCSK9 (évolocumab [REPATHA]⁷) est recommandé, en association aux précédents traitements.

Chez les adultes non contrôlés par les hypolipémiants disponibles, LOJUXTA (lomitapide) peut être proposé en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL).

➔ Traitements médicamenteux

Les alternatives thérapeutiques sont les traitements hypolipémiants utilisés en dernière intention chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlés par un traitement hypolipémiant optimisé à base de statine, ézétimibe et/ou inhibiteur PCSK9.

⁵ Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by La prise en charge de l'HFHo repose sur la combinaison de mesures hygiéno-diététiques, d'un traitement hypolipémiant précoce et d'aphérèses des lipoprotéines si disponible. optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36:2425-2437.

⁶ M.Cuchel. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society - European Heart Journal (2014) 35, 2146– 2157.

⁷ L'alirocumab (PRALUENT) est considéré hors AMM dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
LOJUXTA (lomitapide) AMRYT PHARMACEUTICALS	LOJUXTA est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéïnémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues.	01/07/2015 (réévaluation)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique

Il est à noter qu'à la date de publication de cet avis, LOJUXTA (lomitapide) est indiqué uniquement chez l'adulte. Chez l'adolescent à partir de 12 ans, il n'existe donc pas d'alternative thérapeutique dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée par un traitement optimisé à base de statine, ézétimibe et/ou inhibiteur PCSK9.

En ce qui concerne les inhibiteurs PCSK9 actuellement disponibles en France, seule la spécialité REPATHA (évolocumab) est indiquée chez l'adulte et l'enfant à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. Cette spécialité n'est pas considérée comme une alternative thérapeutique car elle est utilisée en 3^{ème} intention dans la stratégie thérapeutique de l'HFHo après un traitement oral optimisé par statines et ézétimibe.

➔ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement insuffisamment couvert par les thérapies hypolipémiantes pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant une hypercholestérolémie familiale, en particulier ceux avec une mutation « null/null » ou « négative/négative ». Il persiste ainsi un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés, à instaurer le plus précocement possible dans cette pathologie lente et évolutive chez les patients non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé (bien conduit, à dose maximale), en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à ceux-ci.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial d'EVKEEZA (évinacumab) dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale avait principalement reposé sur les résultats :

- **de l'étude clinique ELIPSE-HoFH (CL-1629) de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, comparative versus placebo**, comportant une phase en double aveugle de 24 semaines dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'évinacumab par rapport au placebo chez 65 adultes et adolescents (≥ 12 ans) atteints d'HFHo (diagnostic clinique ou génétique), dont le taux de LDLc n'était pas contrôlé de façon adéquate par un traitement hypolipémiant optimisé par statine, ézétimibe et anti-PCSK9 ($\pm$ autres médicaments hypolipémiants ou aphérèse) à la dose maximale tolérée ; suivie d'une phase en ouvert de 24 semaines au cours de laquelle tous les patients recevaient l'évinacumab ;
- **et des analyses intermédiaires en date des 24/09/2019 et 28/08/2020 de l'étude d'extension en ouvert (OLE [Open Label Extension] ; CL-1719) incluant :**
 - des patients ayant complété les 48 semaines de traitement de l'étude ELIPSE-HoFH ;
 - des patients ayant complété l'étude de phase II CL-133, non comparative, en ouvert, ayant évalué l'efficacité de l'évinacumab chez 9 adultes ayant une HFHo non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé (avec ou sans aphérèse). Cette étude avait une durée maximale de 214 semaines ;
 - des nouveaux patients ayant une HFHo non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé avec ou sans aphérèse et naïfs de traitement par évinacumab.

Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 19/10/2022⁸ sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont **les résultats de l'étude d'extension OLE issus d'une nouvelle analyse intermédiaire non publiée avec une extraction de la base réalisée le 25 mai 2022 et l'actualisation des données de tolérance**.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques d'efficacité précédemment examinées par la Commission (avis du 19/10/2022⁸)

« Dans l'étude clinique ELIPSE-HoFH, à l'issue de la phase en double aveugle, au total, 65 patients ont été randomisés dont 43 patients dans le groupe évinacumab (15 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines) et 22 patients dans le groupe placebo.

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 12 ans ou plus, avoir eu un diagnostic clinique ou génétique d'hypercholestérolémie familiale homozygote et être traités par statine, ézétimibe et inhibiteur PCSK9 ou/et d'autres traitements hypolipémiants à dose maximale tolérée, incluant la LDL-aphérèse. L'étude comportait une phase en double aveugle de 24 semaines (soit 6 administrations) et une phase en ouvert de 24 semaines au cours de laquelle tous les patients ont reçu l'évinacumab.

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à EVKEEZA en date du 19 octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385348/fr/evkeeza-evinacumab

L'âge médian à l'inclusion était de 41,0 ans, seuls 3,1 % (2 patients) étaient des adolescents âgés entre 12 et 18 ans. Les patients étaient des femmes à 53,8% et avaient un IMC médian de 24,3 kg/m². Le statut génétique des patients était le plus souvent homozygote (46,2 %) ou hétérozygote composite (30,8 %). Aussi, 18,5 % (12/65 patients) présentaient une mutation null/null résultant en une perte totale ou quasi-totale de l'activité des récepteurs au LDL-c. À l'inclusion, la majorité des patients étaient traités avec une association de trois hypolipémiants comportant des statines chez 94 % des patients dont des statines à haute dose (rosuvastatine 20-40 mg ou atorvastatine 40-80 mg) pour 77 % d'entre eux, l'ézétimibe chez 75 % des patients, un inhibiteur PCSK9 chez 77% des patients. Par ailleurs, entre 14 % et 26 % des patients étaient sous lomitapide et 34 % étaient sous LDL-aphérèse. Ainsi, 4% des patients n'étaient pas sous statine ou un autre traitement hypolipémiant (ézétimibe et lomitapide). À l'inclusion, les patients n'étaient pas contrôlés par leur traitement hypolipémiant optimisé, ceci était objectivé par les taux élevés de LDL-c dont la médiane était de 202,0 mg/dl (6,6 mmol/L) et 55,4 % des patients avec un taux $\geq$ 190 mg/dl. De plus, 52,3 % des patients présentaient des maladies coronariennes établies, malgré un âge relativement faible à l'inclusion (médiane de 41,0 ans).

A la semaine 24, le taux de LDL-c (critère de jugement principal) a diminué de 47,1 % dans le groupe évinacumab et a augmenté de 1,9% dans le groupe placebo, avec une différence statistiquement significative du taux de LDL-c de - 49,0 % (IC95 [-65,0 ; -33,1] ; $p < 0,0001$).

Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats des 8ème et 9ème critères de jugement secondaires hiérarchisés :

1. variation (en %) du taux d'Apolipoprotéine B (ApoB) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,
2. variation (en %) du taux de cholestérol non-HDL (non-HDL-c) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,
3. variation (en %) du taux de cholestérol total (CT) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,
4. proportion de patients avec une variation $\geq$ 30% du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,
5. proportion de patients avec une variation $\geq$ 50% du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion,
6. variation absolue (en mg/dl) du taux de LDL-c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion
7. proportion de patients répondant aux critères américains d'éligibilité à l'aphérèse à la semaine 24,
8. proportion de patients atteignant un taux de LDL-c < 100 mg/dl à la semaine 24,
9. proportion de patients répondant aux critères européens d'éligibilité à l'aphérèse à la semaine 24.

À noter que l'évinacumab a réduit les taux de HDL-C par rapport au placebo (-30 % contre +0,8 %) par rapport à l'inclusion (1,14 mmol/L à 0,80 mmol/L dans le groupe traité).

A la semaine 48 (à l'issu des 24 semaines en ouvert), la réduction du taux de LDL-c était de - 42,70 % par rapport à l'inclusion, avec un maintien de la réduction du taux de LDL-c obtenu pendant la période en double aveugle chez les patients initialement randomisés dans le groupe évinacumab.

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère (questionnaires : EQ-5D et HADS). »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation : analyse intermédiaire de l'étude OLE en date du 25 mai 2022^{Erreur ! Signet non défini.}

Il s'agit d'une étude de tolérance de phase III, non comparative, multicentrique, en ouvert, au cours de laquelle tous les patients recevaient l'évinacumab et dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de l'évinacumab 15 mg/kg IV administré toutes les 4 semaines chez les patients ayant une HFHo sur un suivi moyen de 24 mois (Cf. Profil de tolérance).

À titre indicatif, en ce qui concerne l'efficacité de l'évinacumab, les critères de jugement secondaires exploratoires de cette étude étaient :

- la variation (en % et en valeur absolue) au cours de l'étude par rapport à l'inclusion des taux de LDL-c, ApoB, non-HDL-c, CT et triglycérides (population de tolérance) ;
- l'immunogénicité évaluée par la détection d'anticorps anti-évinacumab et d'anticorps neutralisants.

A la date d'extraction des données du 25 mai 2022, les résultats ont suggéré une diminution des paramètres lipidiques dans la population de tolérance avec une durabilité et une stabilité des effets biologiques de l'évinacumab sur une durée médiane de traitement de 24 mois.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données cliniques de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 19/10/2022⁸)

« Au total, 199 patients ont reçu de l'évinacumab IV avec une exposition totale de 9556 semaines. La majorité des patients (87,4%) ont été exposé 24 semaines et 63,3 %, 48 semaines.

Dans l'étude clinique ELIPSE-HoFH, les événements indésirables (toutes causes) les plus fréquents (≥ 10 %) dans le groupe évinacumab étaient les rhinopharyngites (15,9 %) et les syndromes grippaux (11,4 %). Seuls 2 patients (4,5 %) du groupe évinacumab ont rapporté un EI de grade 3-4. Il s'agissait d'un cas de tentative de suicide et d'un cas d'urosepsis, ces EI n'ayant pas été jugés liés au traitement. Dans la phase en ouvert de 24 semaines supplémentaires, le profil de tolérance observé est resté cohérent avec celui de la phase en double aveugle.

Dans l'étude OLE [analyses intermédiaires en date des 24/09/2019 et 28/08/2020], aucun EI n'a conduit à l'arrêt du traitement. Les plus fréquents (≥ 5 %) étaient des rhinopharyngites (9,4 %), des dorsalgies (9,4 %) des diarrhées, des syndromes grippaux, des vertiges et des céphalées (6,3 % chacun). Un patient (1,6 %) a souffert d'un EI de grade 3-4 (pneumonie) qui n'a pas été jugé lié au traitement. Trois patients (4,7 %) ont présenté un EI jugé lié au traitement, dont aucun n'a été rapporté chez > 1 patient.

Selon le RCP, une anaphylaxie a été signalée chez 1 patient (0,9 %) traité par évinacumab. Des réactions liées à la perfusion (par ex. un prurit au site de perfusion) ont été signalées chez 9 patients (7,7 %) traités par évinacumab, et chez 2 patients (3,7 %) ayant reçu un placebo. Le profil de sécurité observé chez 13 patients adolescents atteints d'HFHo âgés de 12 à 17 ans et traités par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines était cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints d'HFHo. La sécurité d'évinacumab chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'a pas été établie. »

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation : analyse intermédiaire de l'étude OLE en date du 25 mai 2022

Méthodologie

Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase III, non comparative, multicentrique, en ouvert, au cours de laquelle tous les patients recevaient l'évinacumab et dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme de l'évinacumab 15 mg/kg IV administré toutes les 4 semaines chez les patients atteints d'HFHo.

Les résultats présentés ci-dessous sont issus d'une analyse intermédiaire non publiée avec une extraction de la base réalisée le 25 mai 2022 ; le recrutement est toujours en cours pour inclure des nouveaux patients.

Les patients pouvant être inclus dans cette étude sont :

- des patients ayant complété les 48 semaines de traitement de l'étude ELIPSE-HoFH ;
- des patients ayant complété l'étude de phase II CL-1331 ;
- des nouveaux patients, non issus d'une étude et atteints d'HFHo non contrôlée par un traitement hypolipémiant optimisé avec ou sans aphérèse, naïfs de traitement par évinacumab.

Cette étude OLE comporte :

- une phase d'une durée maximale de 10 semaines permettant la stabilisation des traitements hypolipémiants des patients avant l'entrée dans l'étude (médicamenteux ou aphérèse), et/ou la confirmation du diagnostic d'HFHo via une analyse génétique ;
- une phase de sélection de 2 semaines ;
- une phase de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients recevaient l'évinacumab, en association au traitement hypolipémiant reçu au moment de l'inclusion avec ou sans aphérèse ;
- une phase de suivi post-traitement de 24 semaines.

Le critère de jugement principal était l'incidence et sévérité des événements indésirables (EI) et d'autres variables de tolérance au cours de la période de traitement en ouvert de l'étude OLE (population de tolérance).

À titre indicatif, les critères de jugement secondaires d'efficacité étaient :

- la variation (en % et en valeur absolue) des taux de LDL-c, ApoB, non-HDL-c, CT et triglycérides par rapport à l'inclusion (population de tolérance) ;
- l'immunogénicité évaluée par la détection d'anticorps anti-évinacumab et d'anticorps neutralisants.

Compte tenu de la nature exploratoire de ces données, les résultats d'efficacité sont purement descriptifs et aucune conclusion ne peut en être tirée (Cf Synthèse des données d'efficacité).

Résultats de tolérance

A la date de l'extraction de la base du 24/05/2022, 116 patients (dont 14 adolescents) ont été inclus : 46 nouveaux patients naïfs de traitement par évinacumab et 70 patients issus des études ELIPSE-HoFH (n=61) et CL-1331 (n=9). Tous les patients ont reçu au moins une dose d'évinacumab en ouvert dans le cadre de l'étude OLE avec une durée médiane de traitement d'environ 2 ans.

Au total, 76 patients (65,5 %) avaient complété l'étude, 23 (19,8 %) étaient encore en cours de traitement et 17 (14,7 %) avaient arrêté le traitement. La durée médiane de traitement a été d'environ 2 ans. Le principal motif d'arrêt du traitement était la décision de l'investigateur (11 patients [9,5%]) du fait de la disponibilité de l'évinacumab par une autre voie d'administration (commercialisation dans le pays, ou possibilité d'usage compassionnel).

A la date de l'extraction de base, 79,3 % des patients (n=92/116) ont rapporté au moins 1 événement indésirable (EI). Les EI toutes causes les plus fréquents (rapportés chez au moins 10 % des patients) ont été des infections d'intensité légère (rhinopharyngites, infections à coronavirus) et des EI généraux tels que des céphalées, des syndromes grippaux, des arthralgies ou des nausées. Les EI de grade 3-4 rapportés ont été majoritairement des événements cardiaques (9/16 patients concernés), tous considérés comme liés à la pathologie sous-jacente par les investigateurs.

Au total, 20 EI ont été considérés comme liés au traitement par évinacumab par les investigateurs et ont concerné 10 patients (8,6 %) : il s'agissait majoritairement d'EI généraux (céphalées, asthénie) et de réactions au niveau du site d'administration.

En ce qui concerne les EI graves, 20,7 % des patients inclus (n=24/116) dont 1 adolescent ont rapporté au moins un EIG : il s'agissait majoritairement d'événements cardio-vasculaires (angor, valvulopathie aortique, coronaropathie ou douleur thoracique). L'ensemble des EIG ont été considérés comme non liés au traitement par évinacumab par les investigateurs.

En ce qui concerne les arrêts de traitement, 3 patients (2,6 %) ont rapporté un cas de céphalée d'intensité sévère et 2 cas de grossesses qui ont conduit à l'arrêt du traitement par évinacumab.

Enfin, 2 patients adultes (1,7 %) sont décédés au cours de l'étude : un cas d'infarctus du myocarde et un cas d'arrêt cardiaque, tous deux considérés comme non liés au traitement par évinacumab par les investigateurs.

Il est à noter qu'aucun cas d'anaphylaxie (EI d'intérêt) n'a été rapporté dans cette étude et que le profil de sécurité observé chez les 14 patients adolescents atteints d'HFHo âgés de 12 à 17 ans et traités par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines a été cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints d'HFHo.

3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'EVKEEZA (évinacumab) (version 1.0, 20/05/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-foetale
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement Tolérance à long terme

3.3.4 Données issues du PSUR et du PBRER

Les données présentées correspondent aux données internationales de tolérance du crizotinib incluses dans le dernier rapport de sécurité soumis aux autorités (PSUR 2) couvrant la période du 12 août 2021 au 11 février 2022 et dans le dernier *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER 3) couvrant la période du 12 février 2022 au 11 août 2022.

D'après ces rapports, en date du 11 août 2022, l'exposition cumulative à l'évinacumab dans les essais cliniques ou les programmes d'accès compassionnel est estimée à 667 patients dans le monde.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période couverte par ces rapports.

3.3.5 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables survenant le plus fréquemment sont la rhinopharyngite (13,7 %), le syndrome grippal (7,7 %), les sensations vertigineuses (6,0 %), les dorsalgies (5,1 %) et les nausées (5,1 %). La réaction indésirable la plus grave est l'anaphylaxie (0,9 %).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé chez 13 patients adolescents atteints d'HFHo âgés de 12 à 17 ans et traités par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines était cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints d'HFHo. La sécurité d'évinacumab chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'a pas été établie (voir rubrique 5.1 [du RCP]). »

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte et adolescents

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude PASS de phase IV « Evaluation of the long-Term Effects of Évinacumab Treatment in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) »	Étude de phase IV non interventionnelle de type PASS (Post-Authorization Safety Study) ayant essentiellement des objectifs d'évaluation de la tolérance d'EVKEEZA chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'HFHo	Soumission du protocole : 3 mois après l'obtention de l'AMM Rapports d'étude : soumis lors des réévaluations annuelles

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

- MACE ;
- sur le processus de formation de l'athérosclérose ;
- d'imagerie cardiovasculaire ;
- chez les femmes enceintes.

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

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
HFHo chez les enfants de 5 à 11 ans		
Étude CL17100	Étude de phase Ib/III, simple bras, en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance de l'évinacumab chez des patients pédiatriques âgés de 5 à 11 ans. Cette étude était divisée en 3 phases : Phase 1b d'étude de dose, Phase 3 de 24 semaines et Phase 3 d'extension sur 48 semaines.	Date de fin de l'étude : 22 mai 2023

Étude CL-1522	Étude de phase II, randomisée en double aveugle, vs placebo, évaluant évinacumab administré par voie IV chez des patients présentant une hypertriglycémie à risque de pancréatite aiguë. Cette étude comportait 3 cohortes selon le type d'hypertriglycémie : Cohorte 1 : Syndrome de chylomicronémie familial ; Cohorte 2 : mutation « perte de fonction » hétérozygote des gènes de la voie du LPL ; Cohorte 3 : pas de mutation des gènes de la voie LPL ou génotype non connu.	Date de fin de l'étude estimée : octobre 2022
---------------	--	---

4. Discussion

Les données examinées lors de l'évaluation initiale⁹ d'EVKEEZA (évinacumab) par la Commission en date du 19 octobre ont démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (ELIPSE-HoFH), menée chez 65 patients adultes et adolescents (≥ 12 ans) atteints d'HFHo et dont le taux de LDL-c n'était pas contrôlé par un traitement hypolipémiant optimisé, en termes de réduction :

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

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats d'une nouvelle analyse intermédiaire avec une extraction de la base réalisée le 25 mai 2022 de l'étude d'extension en ouvert OLE qui a inclus des patients de l'étude de phase III ELIPSE-HoFH et de l'étude de phase II CL-133 ou, des patients naïfs de traitement par évinacumab et l'actualisation des données de tolérance.

En termes d'efficacité, les résultats de l'analyse intermédiaire de cette étude d'extension en ouvert non comparative OLE ont suggéré une diminution des paramètres lipidiques dans la population de tolérance avec une durabilité et une stabilité des effets biologiques de l'évinacumab sur une durée moyenne de 24 mois.

En ce qui concerne les données de tolérance rapportées dans cette étude d'extension OLE, elles ont montré un profil de sécurité acceptable de l'évinacumab sur une durée médiane de traitement de 2 ans. Par ailleurs, le profil de sécurité observé chez les 14 patients adolescents atteints d'HFHo âgés de 12 à 17 ans et traités par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines a été cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints d'HFHo.

Cependant, la portée des résultats fournis dans le cadre de cette demande de réévaluation reste limitée par les points suivants :

- le faible effectif des études cliniques du fait de la rareté de la maladie ;
- l'absence, à ce jour, de données justifiant de l'efficacité de l'évinacumab en termes de morbi-mortalité (MACE) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ; à

⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à EVKEEZA (évinacumab) en date du 19 octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385348/fr/evkeeza-evinacumab

noter toutefois que le taux de LDL-c est considéré comme un critère de jugement de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires^{10,11} ;

- l'absence de comparaison directe par rapport aux autres hypolipémiants, notamment avec la spécialité LOJUXTA (lomitapide) dans cette indication ;
- le manque de données sur la réduction de l'athérosclérose (lésions vasculaires par imagerie du processus d'athérosclérose) ;
- le manque de données sur l'efficacité et la tolérance sur le long terme, notamment chez les adolescents âgés de plus de 12 ans bien qu'aucun ajustement posologique ne soit requis selon le RCP pour les enfants âgés de 12 à 17 ans ;
- un profil de tolérance jugé acceptable mais avec des incertitudes qui persistent toujours concernant :
 - l'effet potentiellement néfaste sur le fœtus (ainsi, il n'est pas recommandé d'utiliser l'évinacumab pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace) ;
 - la survenue possible de cas d'anaphylaxie liés au traitement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, un effet de l'évinacumab est attendu sur le taux de LDL-C, critère biologique, néanmoins, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie reste à démontrer au regard du caractère lentement évolutif de la maladie et de la rareté de la maladie.

En conséquence, EVKEEZA (évinacumab) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical insuffisamment couvert identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission considère que les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions (avis du 19/10/2022)¹² :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Chez les adolescents et adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles bien conduits et à dose maximale tolérée, EVKEEZA (évinacumab) reste un **traitement de dernière intention**, en 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 PCSK9 (evolocumab), avec ou sans aphérèse des LDL.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP.

¹⁰ Baigent C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. The Lancet 2005;366:1267–78 doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1; PMID:1621459.

¹¹ Ference BA, , et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. PMID: 28444290; PMCID: PMC5837225.

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à EVKEEZA (évinacumab) en date du 19 octobre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385348/fr/evkeeza-evinacumab

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- L'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie très rare et sévère, caractérisée par la présence, dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol, d'un taux de LDL élevé (>3,30 g/L) et d'affections cardiovasculaires. Ces affections sont favorisées par ces dyslipidémies peuvent engager prématurément le pronostic vital par suite de complications.
- La spécialité EVKEEZA (évinacumab) est un médicament à visée préventive.
- L'efficacité de EVKEEZA (évinacumab) en association à d'autres hypolipémiants (statines + autres hypolipémiants +/- LDL-aphérèse) a été démontrée uniquement en termes de réduction de paramètres biologiques (LDL-c). L'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a pas été démontrée à ce jour. Compte-tenu de la durée de suivi et de la taille des effectifs des études cliniques, il persiste des incertitudes notamment en termes de tolérance. Cependant, le rapport efficacité / effets indésirables reste important.
- Il existe une alternative seulement chez les adultes, LOJUXTA (lomitapide), peu utilisé en France et pour lequel des effets indésirables graves notamment hépatiques sont connus.
- Il s'agit d'un traitement de dernière intention qui doit être réservé aux patients adultes et aux adolescents de plus de 12 ans présentant une HFHo non contrôlée, en 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 PCSK9 (evolocumab), avec ou sans aphérèse des LDL.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires favorisées par les HFHo,
- la rareté de cette maladie avec une prévalence, à ce jour, d'environ 1 cas/300 000, – du besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez les enfants, les adolescents et les adultes ayant une HFHo,
- la réponse partielle de EVKEEZA (évinacumab) au besoin médical, en raison de :
 - l'impact démontré de EVKEEZA (évinacumab) sur la réduction du taux de LDL-c (critère de jugement biologique) mais en l'absence de données comparatives et d'impact démontré sur la morbi-mortalité,
 - l'absence de démonstration d'un impact de EVKEEZA (évinacumab) sur la qualité de vie et l'organisation des soins,

EVKEEZA (évinacumab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EVKEEZA (évinacumab) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'EVKEEZA (évinacumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données présentées fondées sur des analyses exploratoires et intermédiaires de la phase d'extension de l'étude OLE avec un suivi médian de traitement de 24 mois ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions de la Commission :

Par conséquent, la Commission de la Transparence considère qu'EVKEEZA (évinacumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime alimentaire et d'autres thérapies réduisant le taux de cholestérol des LDL-c.

5.5 Population cible

La population cible d'EVKEEZA (évinacumab) dans le cadre de l'indication de l'AMM n'a pas lieu d'être modifié par rapport au précédent avis. **Elle peut être estimée à environ 200 patients.**

5.6 Demande de données

Pour rappel, la Commission a souhaité, lors de l'examen initial, être destinataire des résultats de l'étude PASS demandée par l'EMA lorsque ceux-ci seront disponibles, compte tenu des incertitudes qui persistent, notamment liées à la nouveauté du mécanisme d'action.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour EVKEEZA (évinacumab) dans cette indication.

EVKEEZA 150 mg/ml, 30 août 2023

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