

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

évinacumab

**EVKEEZA 150 mg/ml,**

solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024

- 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).**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission (avis du 30/08/2023) :</p> <p>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 aphérese des LDL.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>Maintien du SMR IMPORTANT.</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– des résultats finaux de l'étude d'extension en ouvert (OLE) avec une durée de suivi du traitement par évinacumab à plus long terme chez 116 patients (durée médiane de suivi de 2 ans avec environ 25 % des patients ayant une durée de suivi de traitement ≥ 2,5 ans) qui montrent un maintien de l'efficacité de l'évinacumab sur la réduction du taux de LDL-c et qui confortent le profil de</li></ul>

	<p>tolérance jugé favorable de l'évinacumab sans aucun nouveau signal de sécurité observé ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– du besoin médical insuffisamment couvert à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés permettant de diminuer le recours aux LDL aphérèses, chez des patients non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé, notamment ceux ayant une mutation bi-allélique sur le gène LDLR dépourvus de récepteurs LDLR fonctionnels ;</li> </ul> <p><b>La Commission de la Transparence considère qu'EVKEEZA (évinacumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) 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 LDLc.</b></p>
<b>Population cible</b>	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. <b>Elle peut être estimée à environ 200 patients.</b>
<b>Demande de données</b>	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.
<b>Recommandations particulières</b>	<p>➔ <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>La Commission maintient ses recommandations sur le statut de médicament d'exception.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
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
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des nouvelles données d'efficacité à l'appui de la demande de réévaluation	9
3.2.1 Analyse finale de l'étude d'extension en ouvert OLE	9
3.2.2 Comparaison indirecte de la survie sans événement cardio-vasculaire entre les données des patients français de l'étude OLE et celles d'une cohorte issue du registre prospectif français REFERCHOL	10
3.3 Profil de tolérance	11
3.4 Modification du parcours de soins	12
3.5 Programme d'études	12
<b>4. Discussion</b>	<b>13</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>15</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	15
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5 Population cible	16
5.6 Demande de données	17
5.7 Autres recommandations de la Commission	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Avril 2024

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande de réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire
<b>Contexte</b>	<p>Dans son avis du 19/10/2022<sup>1</sup>, la Commission de la Transparence a octroyé à EVKEEZA (évinacumab) 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, un <b>service médical rendu important</b> et une <b>amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)</b> 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.</p> <p>Lors de la réévaluation d'EVKEEZA (évinacumab) le 30 août 2023<sup>2</sup>, la Commission de la Transparence a jugé que 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 n'étaient pas de nature à modifier ses précédentes conclusions.</p> <p><b>Le laboratoire sollicite une nouvelle réévaluation de l'ASMR qui fait l'objet de ce présent avis.</b></p> <p>Il est à noter que la HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce post-AMM le 15 juin 2023<sup>3</sup> pour EVKEEZA (évinacumab) dans la même indication que celle de son AMM.</p>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	évinacumab (C10AX17) <b>EVKEEZA 150 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</b> – 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)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	ULTRAGENYX (Exploitant)
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « 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. »
<b>AMM</b>	<b>Date initiale (procédure d'octroi)</b> : 17/06/2021 (procédure centralisée) <b>Date du rectificatif et teneur</b> : – 11/12/2023 (procédure centralisée) : extension d'indication chez les enfants de 5 à 11 ans.  <b>Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.</b> Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et elle a demandé la mise en place d'une étude de type PASS ( <i>Post Authorization Safety Study</i> ), menée sur la base d'un registre, et ayant pour objectifs d'évaluer :

<sup>1</sup> 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](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385348/fr/evkeeza-evinacumab)

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à EVKEEZA (évinacumab) en date du 30 août 2023. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3460124/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460124/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale)

<sup>3</sup> HAS. Décision n°2023.0223/DC/SEM du 15 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EVKEEZA. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3448101/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3448101/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– la tolérance à long terme d'EVKEEZA chez les patients âgés de 5 ans et plus et atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote,</li> <li>– la fréquence des grossesses survenant au cours du traitement par évinacumab et l'issue de ces grossesses,</li> <li>– l'impact du traitement par évinacumab sur le processus de formation de l'athérosclérose au cours du temps.</li> </ul> <p>Par ailleurs, l'AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 1.2).</p>
<b>Conditions et statuts</b>	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament en réserve hospitalière (RH)</li> <li>– Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en cardiologie, endocrinologie-diabétologie-nutrition, médecine interne.</li> </ul> <p><b>Statut particulier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Médicament d'exception</li> </ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>La dose recommandée est de 15 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes une fois par mois (toutes les 4 semaines).</p> <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	<p>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.</p>
<b>Mécanisme d'action</b>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p><b>En Europe</b>, EVKEEZA (évinacumab) est actuellement pris en charge dans cette indication au Royaume-Uni, en Allemagne et en Italie et il est en cours d'évaluation aux Pays-Bas et en Espagne.</p> <p><b>Aux États-Unis</b>, EVKEEZA (évinacumab) dispose d'une autorisation de mise sur le marché avec un libellé d'AMM superposable à celui de l'AMM européenne.</p>
<b>Évaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 13 mars 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 27 mars 2024.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 24 avril 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (ANHET.f)</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée<sup>4</sup>

#### 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)<sup>5</sup>, environ 270 patients auraient une HFHo.

### 2.2 Prise en charge actuelle<sup>6</sup>

Selon les recommandations de l'*European Atherosclerosis Society (EAS)* actualisées en 2023<sup>6</sup>, 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 dans le traitement de l'HFHo chez l'adulte sont :

<sup>4</sup> L.Catapano et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias - European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058.

<sup>5</sup> Cohorte non publiée : Registre REFERCHOL. France. Disponible sur : <https://www.nsf.asso.fr/recherche-clinique/referchol/>

<sup>6</sup> Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023 Jul 1;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197. PMID: 37130090; PMCID: PMC10314327.

- < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/l) chez les patients avec un risque cardiovasculaire élevé ;
- < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) chez les patients à très haut risque cardiovasculaire, que ce soit en prévention primaire ou secondaire.

Chez l'enfant et l'adolescent ayant une HFHo, l'objectif est d'atteindre une valeur de LDL-c < 115mg/dl (< 3 mmol/l) chez les patients sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse objectivée par l'imagerie et un taux plus bas chez ceux présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

Il est 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.

Ces recommandations suggèrent par ailleurs 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.

**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.**

En première intention, dès le diagnostic de l'HFHo, un traitement par une statine associée à l'ézétimibe en complément de mesures hygiéno-diététiques est recommandé. De plus, l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) peut également être préconisée chez certains patients ayant une HFHo.

En cas de persistance d'un taux de LDL-c élevé malgré un traitement par statine à la dose maximale tolérée en association avec l'ézétimibe, un inhibiteur du PCSK9 (évolocumab [REPATHA]) est recommandé en association aux précédents traitements.

En derniers recours, chez les adultes non contrôlés par les hypolipémiants disponibles, le lomitapide (LOJUXTA) ou l'évinacumab (EVKEEZA) peuvent 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 LDL-aphérèse.

**Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation**

➔ **Traitements médicamenteux**

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EVKEEZA (évinacumab) 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 :

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
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>				
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 à EVKEEZA (évinacumab) 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<sup>ème</sup> 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 partiellement couvert par les thérapies hypolipémiantes pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant une hypercholestérolémie homozygote 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

**Pour rappel**, les données examinées lors de l'évaluation initiale d'EVKEEZA (évinacumab) chez l'adulte et l'adolescent le 19/10/2022<sup>7</sup> 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, sur la 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 ≥ 30 % et ≥ 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 données examinées lors de la réévaluation d'EVKEEZA (évinacumab) chez l'adulte et l'adolescent le 30/08/2023<sup>8</sup> (résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude d'extension en ouvert non comparative

<sup>7</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 octobre 2022 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3385348/fr/evkeeza-evinacumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385348/fr/evkeeza-evinacumab)

<sup>8</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 30 août 2023 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3460124/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460124/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale)

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, 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.

**Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation** sont :

- les résultats de l'analyse finale de l'étude d'extension en ouvert non comparative OLE,
- les résultats d'une comparaison indirecte de la survie sans événement cardio-vasculaire à partir de deux sources de données : d'une part, les données des 13 malades français inclus dans l'étude d'extension en ouvert non comparative OLE traités par évinacumab et d'autre part, les données de 21 malades issus du registre prospectif français REFERCHOL appariés sur l'âge, le sexe et l'aphérèse et non traités par évinacumab ;
- et l'actualisation des données de tolérance.

## 3.2 Synthèse des nouvelles données d'efficacité à l'appui de la demande de réévaluation

### 3.2.1 Analyse finale de l'étude d'extension en ouvert OLE

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).

Les patients pouvant être inclus dans cette étude étaient :

- 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 aphaérèse, naïfs de traitement par évinacumab.

Cette étude OLE a comporté :

- 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 aphaérèse), 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 aphaérèse ;
- une phase de suivi post-traitement de 24 semaines.

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 finale des données du 22 mai 2023, les résultats d'efficacité de cette étude, qui sont uniquement exploratoires, ont suggéré une diminution des paramètres lipidiques dans la population de tolérance avec une durabilité et une stabilité des effets biologiques de l'évinacumab chez 116 patients inclus (dont 14 adolescents) sur une durée médiane de traitement de 24 mois (avec environ 30 patients (25 %) ayant des résultats disponibles jusqu'à la 144<sup>ème</sup> semaine et 20 patients (17 %) ayant des résultats disponibles jusqu'à la 168<sup>ème</sup> semaine).

Il est à noter qu'une ré-augmentation du taux de LDL-c après la 168<sup>ème</sup> semaine de suivi a été observée dans la cohorte des patients issus des études ELIPSE-HoFH et CL-1331, ces résultats étant toutefois difficilement interprétables du fait du nombre faible de patients concernés et de leur caractère exploratoire.

### **3.2.2 Comparaison indirecte de la survie sans événement cardio-vasculaire entre les données des patients français de l'étude OLE et celles d'une cohorte issue du registre prospectif français REFERCHOL**

Il s'agit d'une comparaison indirecte de la survie sans événement cardio-vasculaire à partir de deux sources de données :

- d'une part, les données des 13 malades français (12 à 57 ans) avec hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) inclus dans l'étude d'extension en ouvert non comparative OLE et traités par évinacumab ;
- et d'autre part, les données de 21 malades ayant une HFHo appariés par âge (sur 5 ans), sexe et traitement par aphérèse des lipoprotéines, issus du registre prospectif français REFERCHOL et non traités par évinacumab.

Le REgistre Français de l'hyPERCHOLestérolémie Familiale (REFERCHOL) a été mis en place par la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NFSA) et vise à collecter les données cliniques et biologiques obtenues lors des consultations des patients atteints de HF en France. L'objectif principal de ce registre, qui est apparié au SNDS, est d'établir un état des lieux du dépistage et de la prise en charge clinique de l'hypercholestérolémie familiale dans 23 centres français spécialisés depuis 2015 (3000 patients fin 2015, mais exhaustivité ciblée : 9 000 patients en 2023).

Il est à noter que la méthode d'appariement n'est pas décrite et que l'on observe des différences entre les patients issus de l'étude OLE et la cohorte REFERCHOL respectivement : sur le sexe (42 % vs 48 % d'hommes), sur l'âge (différence proche de 5 ans, les contrôles étant les plus âgés), sur les facteurs de risque (notamment le diabète, plus fréquent dans l'étude OLE) et surtout sur les antécédents cardio-vasculaires (plus d'AVC et d'IDM dans la cohorte REFERCHOL, moins de revascularisation). Enfin, la totalité des patients issus de la cohorte REFERCHOL a reçu des aphérèses versus 10/12 (83 %) des patients de l'étude OLE.

Seule la survie sans événement cardiovasculaire a été retenue comme critère et comparée entre les deux groupes. Les événements cardiovasculaires ont inclus :

- les syndromes coronariens aigus fatals ou non fatals, y compris les infarctus du myocarde et les angor instables nécessitant une revascularisation ;
- les revascularisations myocardiques par intervention coronarienne percutanée ou pontages aorto-coronariens en raison d'un angor stable ou d'une ischémie inductible par un test d'effort ;

- les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals ou les accidents ischémiques transitoires ;
- les artériopathies périphériques revascularisées, ;
- les morts subites avec réanimation et les décès d'origine cardiovasculaire.

Les résultats ont rapporté :

- aucun événement cardiovasculaire dans le groupe des patients français de l'étude OLE traités par évinacumab (n=12) pendant une durée médiane de suivi de 3,5 ans ;
- 13 événements cardiovasculaires chez 5/21 patients (24 %) issus de la cohorte REFERCHOL et traités par des hypolipémiants à l'exclusion du lomitapide et de l'évinacumab pendant une médiane de suivi de 4,0 ans.

D'un point de vue méthodologique, il est à noter que la comparaison ignore l'appariement et utilise des méthodes de survie pour échantillons indépendants. Par ailleurs, une interrogation subsiste sur l'analyse de survie effectuée, notamment en termes de gestion des censures (aucune censure prise en compte alors que le suivi médian est de 3,5 ans avec une distance interquartile de 3-3,5 ans, soit environ 1/4 de patients traités avec un suivi au mieux de 3 ans).

### 3.3 Profil de tolérance

**Pour rappel, chez l'adulte et l'adolescent<sup>9</sup>**, le profil de tolérance de l'évinacumab rapportée dans l'étude ELIPSE-HoFH et dans l'étude d'extension de sécurité OLE (durée médiane de traitement de 2 ans dans cette dernière étude) a été jugé acceptable. Par ailleurs, les données de sécurité rapportées chez les 14 patients adolescents atteints d'HFHo âgés de 12 à 17 ans et traités par évinacumab 15 mg/kg IV toutes les 4 semaines ont été cohérentes avec le profil de tolérance observé chez les patients adultes atteints d'HFHo. Il persiste toutefois des incertitudes concernant :

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

Selon les données internationales de tolérance de l'évinacumab 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, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant la période couverte par ces rapports.

Le résumé des risques du PGR d'EVKEEZA (évinacumab) (version 1.2, 10/10/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	- Toxicité embryofœtale
<b>Informations manquantes</b>	- Sécurité à long terme (e.g. > 2 ans) - Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

<sup>9</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 30 août 2023 relatif à la spécialité EVKEEZA. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3460124/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460124/fr/evkeeza-evinacumab-hypercholesterolemie-homozygote-familiale)

## Nouvelles données de tolérance issues de l'analyse finale de l'étude OLE

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.

A la date de l'extraction finale de la base du 22/05/2023, 116 patients (dont 14 adolescents) avaient été inclus : 46 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.

A la date de l'extraction de base, 80,2 % des patients (n=93/116) 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, 23,3 % des patients inclus (n=27/116) dont 1 adolescent ont rapporté au moins un EIG. Il s'agissait majoritairement d'événements cardio-vasculaires (12,1 %) : 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.

## 3.4 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	Étude de phase IV non interventionnelle de type PASS (Post-Authorization Safety Study) ayant essentiellement des objectifs d'évaluation de la tolérance d'EVKEEZA chez des patients âgés de 5 ans et plus atteints d'HFHo	Soumission du protocole : 3 mois après l'obtention de l'AMM

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
<b>HFHo chez les enfants de 5 à 11 ans</b>		
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
<b>Hypertriglycéridémie sévère</b>		
Étude CL-1522	Étude de phase II, randomisée en double aveugle, vs placebo, évaluant évinacumab administré par voie IV chez des patients présentant une hypertriglycéridémie à risque de pancréatite aiguë. Cette étude comportait 3 cohortes selon le type d'hypertriglycéridémie : 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 initiale<sup>10</sup> d'EVKEEZA (évinacumab) ont démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (ELIPSE-HoFH), menée chez 65 patients adultes et adolescents ( $\geq 12$  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 de l'analyse finale 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 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**

<sup>10</sup> 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](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385348/fr/evkeeza-evinacumab)

**biologiques de l'évinacumab sur une durée moyenne de traitement de 24 mois** (avec environ 25 % des patients ayant une durée de suivi de traitement  $\geq 2,5$  ans). 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.

**Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte de la survie sans événement cardio-vasculaire à partir de deux sources de données** : d'une part, les données des 13 malades français inclus dans l'étude d'extension en ouvert non comparative OLE traités par évinacumab et d'autre part, les données de 21 malades issus du registre prospectif français REFERCHOL appariés sur l'âge, le sexe et l'aphérèse et non traités par évinacumab. Les résultats de cette analyse descriptive ont rapporté qu'aucun événement cardiovasculaire dans le groupe des patients français de l'étude OLE traités par évinacumab (n=12) n'avait été observé pendant une durée médiane de suivi de 3,5 ans et que 13 événements cardiovasculaires ont été observés chez 5/21 patients (24 %) issus de la cohorte REFERCHOL et traités par des hypolipémiants à l'exclusion du lomitapide et de l'évinacumab pendant une médiane de suivi de 4,0 ans. **Ces résultats sont toutefois difficilement interprétables et ont un intérêt clinique limité compte tenu de leur faible niveau de preuve avec une gestion insatisfaisante de l'appariement et une interrogation sur l'analyse de survie effectuée (notamment en termes de gestion des censures).**

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 (critères MACE) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Il est toutefois à noter que le taux de LDL-C est considéré par l'EMA comme un critère de jugement de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires<sup>11</sup> même si cette validité est néanmoins discutée ;
- un profil de tolérance jugé acceptable mais avec des incertitudes qui persistent 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 la réduction du taux de LDL-c chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant une HFHo. Néanmoins, dans cette population, au regard du caractère lentement évolutif et de la rareté de la maladie, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est que partiellement démontré et l'impact sur la qualité de vie reste à démontrer.**

---

<sup>11</sup> EMA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-clinical-investigation-medical-products-treatment-lipid-disorders\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-clinical-investigation-medical-products-treatment-lipid-disorders_en.pdf)

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces nouvelles données et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 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 (évolocumab), 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.

### 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 sur la réduction du taux de LDL-c. L'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a donc été que partiellement démontrée à ce jour. Cependant, le rapport efficacité / effets indésirables reste important.
- Il existe une alternative seulement disponible à ce jour 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 (évolocumab), 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 EVKKEEZA (évinacumab) au besoin médical, en raison de :
  - l'impact démontré de EVKKEEZA (évinacumab) sur la réduction du taux de LDL-c mais en l'absence d'un impact complètement démontré sur la morbi-mortalité,
  - l'absence de démonstration d'un impact de EVKKEEZA (évinacumab) sur la qualité de vie et l'organisation des soins,

EVKKEEZA (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 EVKKEEZA (évinacumab) reste important dans l'indication de l'AMM.**

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

**Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.**

Compte tenu :

- des résultats finaux de l'étude d'extension en ouvert (OLE) avec une durée de suivi du traitement par évinacumab à plus long terme chez 116 patients (durée médiane de suivi de 2 ans avec environ 25 % des patients ayant une durée de suivi de traitement  $\geq$  2,5 ans) qui montrent un maintien de l'efficacité de l'évinacumab sur la réduction du taux de LDL-c et qui confortent le profil de tolérance jugé favorable de l'évinacumab sans aucun nouveau signal de sécurité observé ;
- du besoin médical insuffisamment couvert à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés permettant de diminuer le recours aux LDL aphasés, chez des patients non contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé, notamment ceux ayant une mutation bi-allélique sur le gène LDLR dépourvus de récepteurs LDLR fonctionnels ;

**la Commission de la Transparence considère qu'EVKKEEZA (évinacumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) 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'EVKKEEZA (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

Pour rappel, la Commission recommande le statut de médicament d'exception pour EVKEEZA (évinacumab) dans cette indication.

---

EVKEEZA 150 mg/ml, 24 avril 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)