

Direction Europe et Innovation

Pôle Accès précoces et compassionnels

N/Réf : 2mg CIS 501 986 3 5mg : 6 985 111 7, 10 mg : 6 924 375 9, 20 mg :

6 956 505 5

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
LOJUXTA
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : **03/10/2023** complétée les 09/10/2023, 19/10/2023, 27/11/2023, 22/12/2023 et le 27/02/2024.

Nom du demandeur : **AMRYT PHARMACEUTICALS SAS**

Dénomination des médicaments : **LOJUXTA 2 mg, gélule**
LOJUXTA 5 mg, gélule
LOJUXTA 10 mg, gélule
LOJUXTA 20 mg, gélule

DCI/nom de code : **lomitapide**

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) :

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 enfants âgés de 5 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), en l'absence d'alternative thérapeutique.

L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéinémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament LOJUXTA dans l'indication thérapeutique :**
« 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 enfants âgés de 5 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), en l'absence d'alternative thérapeutique.

L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéinémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette(ces) indication(s) thérapeutique(s).

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Lojuxta dispose depuis 2013 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour les dosages à 5 mg, 10 mg et 20 mg et 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) »

Lojuxta 2 mg, gélule est un nouveau dosage proposé dans la cadre de la présente demande d'accès précoce et de la future demande d'extension d'indication de l'AMM chez l'enfant, prévue au troisième trimestre 2024.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique :**

Les médicaments dosés à 5 mg, 10 mg et 20 mg utilisés dans le cadre de l'accès précoce seront ceux déjà mis à disposition dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché dans la population adultes.

La qualité pharmaceutique des gélules dosées à 2 mg a été évaluée dans le cadre d'autorisations d'essais cliniques européens.

La qualité pharmaceutique de ces médicaments est donc suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients dans le cadre de l'accès précoce.

- **Au plan toxicologique/préclinique :**

En accord avec le Plan d'Investigation Pédiatrique, une nouvelle étude de toxicité juvénile a été réalisée depuis le dossier de l'AMM initiale. Cette nouvelle étude sera décrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'autorisation d'accès précoce. Le profil de toxicité juvénile est suffisamment caractérisé et les données sont suffisantes pour soutenir la demande d'autorisation d'accès précoce dans la population pédiatrique. La pertinence pour l'humain du léger retard de la maturation sexuelle et des effets sur la préhension chez le rat juvénile est incertaine. Les informations seront ajoutées de manière appropriée dans le RCP.

- **Au plan clinique :**

Les données d'efficacité reposent principalement sur les résultats de l'étude APH-19, une étude de phase 3, non comparative, ouverte, internationale, multicentrique ayant évalué l'efficacité et la sécurité de lomitapide chez les patients pédiatriques atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), sous traitement hypolipémiant stable.

Dans cette étude, au total, 43 patients âgés de 5 à 17 ans et atteints d'HFHo ont été inclus et traités : 20 patients dans le groupe d'âge 5 à 10 ans et 23 patients dans le groupe d'âge 11 à 17 ans.

La dose initiale de lomitapide était fonction de l'âge, selon les 3 tranches d'âge suivantes : 5 à 10 ans, 11 à 15 ans et 16 à 17 ans. Si la dose était bien tolérée, elle était augmentée toutes les 4 semaines (ou 8 semaines pour le groupe d'âge 5 à 10 ans pour la première augmentation de dose) jusqu'à atteindre la dose de 20, 40 ou 60 mg pour chacun des groupes d'âge précités.

Lors de la phase de pré-inclusion, les patients ont été stabilisés par un traitement hypolipémiant selon la prise en charge standard (y compris les aphérèses des LDL le cas échéant) dont la dose devait être maintenue lors de la phase d'efficacité de 24 semaines.

Les traitements suivants ont été autorisés : statines, fibrates, séquestrants des acides biliaires et inhibiteurs de PCSK9.

Sur le plan méthodologique, le laboratoire a justifié le schéma de l'étude en ouvert et l'absence de bras comparateur, il a rappelé que ce design a été validé par le Comité pédiatrique de l'agence européenne du médicament (EMA). Enfin, il a justifié le choix des critères d'efficacité, en particulier la réduction en pourcentage du LDL cholestérol qui est un critère de jugement de substitution avec une corrélation établie sur le risque de survenue d'évènements cardio-vasculaires.

Efficacité

Le critère principal d'évaluation était la variation en pourcentage par rapport à la baseline du LDL-c à la semaine 24.

Après 24 semaines de traitement, une réduction significative et cliniquement pertinente des taux de LDL-c a été observée avec l'ajout de lomitapide aux traitements hypolipémiants stabilisés : le taux de LDL-c a diminué de 53,5% (IC95% [-61,6 ; -45,4] ; $p < 0,0001$) passant de 435,8 mg/dl à l'inclusion à 176,5 mg/dl à la semaine 24.

Concernant les critères d'évaluation secondaires, les résultats étaient similaires à ceux obtenus pour le critère principal. Une baisse d'environ 50% des autres paramètres lipidiques a été observée dans les 2 groupes d'âge.

Sécurité clinique

Dans l'étude APH-19, la durée médiane d'exposition au lomitapide était de 50,9 semaines et était similaire dans les groupes d'âge 5-10 ans (51,4 semaines) et 11-17 ans (45,0 semaines).

L'exposition moyenne était plus faible chez les patients âgés de 5 à 10 ans (14 mg/j) que chez les patients âgés de 11 à 17 ans (24 mg/j), ce qui est cohérent avec le RCP proposé.

Au total, 40 patients (93%) ont eu au moins 1 évènement indésirable lié au traitement. Parmi eux, 18 patients étaient âgés de 5 à 10 ans et 22 patients étaient âgés de 11 à 17 ans.

La majorité des patients (79%) ont eu des évènements d'intensité légère à modérée.

Il n'y a pas eu de décès observé sous lomitapide.

Onze évènements d'intensité sévère ont été rapportés chez 5 (11,6%) des patients : infection du dispositif vasculaire (2), augmentation des enzymes hépatiques, douleur de poitrine, dyspnée, embolie pulmonaire, anémie, troubles tendineux, et occlusion du dispositif. Chez un patient, les évènements d'intensité sévères (douleur de poitrine et dyspnée) ont été suivis par un évènement menaçant le pronostic vital (artériosclérose aortique). Ces données sont compatibles avec le profil de sécurité du médicament utilisé chez l'adulte.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité LOJUXTA dans l'indication thérapeutique « en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients enfants âgés de 5 à 17 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), en l'absence d'alternative thérapeutique.

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. »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont en pièces jointes.