

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **EVKEEZA**^{MD}

Évinacumab pour injection

Solution à diluer pour perfusion à 150 mg/mL

Autres agents de régulation des lipides, C10AX17

Classe pharmacologique établie : inhibiteur de la protéine de type angiopoïétine 3 (ANGPTL3)

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
60 Leveroni Court
Novato, CA 94949

Date d'approbation initiale :
22 septembre 2023

Date de révision :
4 juillet 2025

Importé et distribué par :
Innomar Strategies inc.
3470 Superior Court
Oakville (Ontario) L6L 0C4
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 291743

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 Indications, 1.1 Enfants 07-2025

7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants 07-2025

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.3 Préparation	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Allaitement.....	7
7.1.3 Enfants.....	7
7.1.4 Personnes âgées.....	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	8
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – patients adultes et enfants (de 12 à 17 ans) atteints d’HFHo	8
8.2.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants (de 6 mois à 11 ans) atteints d’HFHo	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	11
8.3.1 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques – enfants	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.3	Interactions médicament-comportement.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	12
9.7	Interactions médicament-analyses de laboratoire.....	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
10.1	Mode d'action	12
10.2	Pharmacodynamie	12
10.3	Pharmacocinétique	13
10.4	Immunogénicité	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	17
	PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE	18
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	18
14	ESSAIS CLINIQUES	19
14.1	Essais cliniques par indication.....	19
	Hypercholestérolémie familiale homozygote	19
15	MICROBIOLOGIE	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	27

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EVKEEZA^{MD} (évinacumab pour injection) est indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres traitements réduisant le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) pour le traitement des patients adultes et des enfants âgés de 6 mois et plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

L'effet d'Evkeeza sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé.

1.1 Enfants

Enfants (de 6 mois à 17 ans) : D'après les données soumises, puis examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'Evkeeza chez les enfants de 5 à 17 ans ont été démontrées. L'utilisation d'Evkeeza chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans est appuyée par l'extrapolation basée sur un modèle et les données relatives à l'usage compassionnel (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [10.3 Pharmacocinétique](#) et la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Enfants (< 6 mois) : L'innocuité et l'efficacité d'Evkeeza chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#) et la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Evkeeza est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La dose recommandée d'Evkeeza est de 15 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse (i.v.) pendant 60 minutes toutes les 4 semaines.
- Evkeeza ne doit être administré que par un professionnel de la santé.
- Le débit de perfusion peut être ralenti, interrompu ou arrêté si le patient présente des signes d'effets indésirables, notamment des symptômes associés à la perfusion.
- Evkeeza peut être administré sans tenir compte de l'aphérèse des lipoprotéines.

4.3 Préparation

Evkeeza est fourni pour un usage unique et ne contient pas d'agent de conservation; il faut avoir recours à une technique aseptique.

- Effectuer une inspection visuelle du produit médicamenteux, afin de détecter un aspect trouble, une décoloration ou des particules, avant l'administration.
- Evkeeza est une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.
- Jeter le flacon si la solution est trouble ou décolorée ou si elle contient des particules.
- Ne pas secouer le flacon.
- Prélever le volume requis du ou des flacons d'Evkeeza et le transférer dans un sac à perfusion i.v. contenant 9 mg/mL de chlorure de sodium (0,9 %) ou 50 mg/mL de dextrose (5 %) pour perfusion. Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement.
- La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 0,5 mg/mL et 20 mg/mL.
- Ne pas congeler ni agiter la solution.
- Jeter toute portion inutilisée laissée dans le flacon.
- Une fois la perfusion préparée, la solution diluée devrait être administrée immédiatement (voir la section [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

4.4 Administration

- Si la solution est réfrigérée, la laisser atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C) avant de l'administrer.
- Evkeeza est destiné uniquement à l'administration par perfusion intraveineuse (i.v.). Il doit être administré sur une période de 60 minutes à l'aide d'une tubulure i.v. contenant un filtre stérile, intégré ou ajouté, de 0,2 micron à 5 microns. Ne pas administrer Evkeeza en injection i.v. rapide ou en bolus.
- Ne pas mélanger d'autres médicaments avec Evkeeza ni ne les administrer en concomitance via la même tubulure de perfusion.
- Une fois la perfusion préparée, la solution diluée doit être administrée immédiatement (voir la section [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).
- Le débit de perfusion peut être ralenti, interrompu ou arrêté si le patient présente des signes d'effets indésirables, notamment des symptômes associés à la perfusion.
- Éliminer tous les produits médicaux inutilisés et les déchets selon les exigences locales.

4.5 Dose oubliée

Si une dose d'Evkeeza est manquée, elle doit être administrée dès que possible. Par la suite, l'administration d'Evkeeza doit être programmée toutes les 4 semaines à compter de la date de la dernière dose.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique pour un surdosage d'Evkeeza. En cas de surdosage, administrer un traitement symptomatique et les mesures de soutien nécessaires.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution à diluer pour perfusion à 150 mg/mL	Chlorhydrate de L-arginine L-Histidine Chlorhydrate de L-histidine monohydraté L-Proline Polysorbate 80 Eau pour injection

Evkeeza est une solution stérile, transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, fournie en flacons à usage unique de 345 mg/2,3 mL (150 mg/mL) et de 1 200 mg/8 mL (150 mg/mL). Le pH est de 6,0 et l'osmolalité, d'environ 500 mmol/kg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Immunitaire

Hypersensibilité et réactions à la perfusion

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et des réactions à la perfusion (p. ex., prurit au point de perfusion), ont été signalées avec Evkeeza. En cas de signes ou de symptômes de réactions d'hypersensibilité graves, cesser le traitement par Evkeeza, traiter conformément aux normes de soins et surveiller jusqu'à résolution de ces signes et symptômes (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Evkeeza et pendant au moins 5 mois après la dernière dose d'Evkeeza (voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet d'Evkeeza sur la fertilité chez l'humain.

Risque tératogène

Les anticorps IgG humains traversent la barrière placentaire; par conséquent, Evkeeza peut être transmis de la mère au fœtus en développement. Evkeeza peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte et il n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La quantité de données dont on dispose sur l'utilisation d'Evkeeza chez les femmes enceintes est limitée.

D'après les études menées chez l'animal, Evkeeza peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, car il s'est révélé tératogène et toxique envers la mère à des expositions inférieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH) de 15 mg/kg toutes les 4 semaines (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les anticorps IgG humains traversent la barrière placentaire; par conséquent, Evkeeza peut être transmis de la mère au fœtus en développement. Des études menées chez l'animal ont démontré la présence d'évinacumab dans le sérum fœtal, ce qui indique qu'il traverse la barrière placentaire (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Evkeeza n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace. Avant de commencer le traitement par Evkeeza chez les femmes en âge de procréer, déterminer l'état de la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Evkeeza et pendant au moins 5 mois après la dernière dose d'Evkeeza.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucun renseignement concernant la présence d'Evkeeza dans le lait maternel, ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. Il faut tenir compte des bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé, ainsi que du besoin clinique d'Evkeeza par la mère et de tout effet indésirable possible d'Evkeeza ou de l'affection sous-jacente de la mère sur le nourrisson allaité. Les IgG humaines sont présentes dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'Evkeeza chez des patients pédiatriques âgés de 5 à 17 ans ont été établies (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

La pharmacocinétique et l'efficacité d'Evkeeza chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 5 ans ont été prédites à l'aide d'une analyse d'extrapolation basée sur un modèle (voir les sections [10.3 Pharmacocinétique](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'innocuité et l'efficacité d'Evkeeza chez les patients pédiatriques de moins de 6 mois n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques portant sur Evkeeza ne comprenaient pas assez de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si l'efficacité observée est différente de celle des patients adultes plus jeunes. Dans les études contrôlées par placebo, 20 patients traités par Evkeeza étaient âgés de ≥ 65 ans et 1 patient traité par Evkeeza était âgé de ≥ 75 ans. Aucune différence globale quant à l'innocuité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents d'Evkeeza étaient une rhinopharyngite (13,7 % vs 13,0 % dans le groupe placebo), une maladie pseudogrippale (7,7 % vs 5,6 % dans le groupe placebo), des étourdissements (6,0 % vs 0 % dans le groupe placebo), une douleur au dos (5,1 % vs 3,7 % dans le groupe placebo) et des nausées (5,1 % vs 1,9 % dans le groupe placebo). La fatigue (15 %) a été reconnue comme un effet indésirable d'Evkeeza uniquement chez les enfants de 5 à 11 ans.

Une anaphylaxie a été signalée chez 1 patient (0,9 %) traité par Evkeeza. Des réactions à la perfusion (p. ex., prurit au point de perfusion) ont été signalées chez 9 patients (7,7 %) traités par Evkeeza et chez 2 patients (3,7 %) traités par placebo. Des réactions à la perfusion ont entraîné l'interruption du traitement chez 2 patients (1,7 %) traités par Evkeeza.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – patients adultes et enfants (de 12 à 17 ans) atteints d'HFHo

Résumé du profil d'innocuité

Au total, 138 patients adultes et pédiatriques (âgés de 12 à 17 ans) atteints de HFHo ont été traités par une dose i.v. d'Evkeeza dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo ou d'essais cliniques sans insu en cours. Dans ces essais, 138 patients ont été traités par Evkeeza 15 mg/kg toutes les 4 semaines pendant au moins 24 semaines, 120 patients ont été traités pendant au moins 52 semaines et 78 patients ont été traités pendant au moins 104 semaines.

Les données sur l'innocuité sont basées sur les résultats regroupés de deux essais contrôlés par placebo, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 24 semaines. Au total, 117 patients atteints de HFHo et d'hypercholestérolémie persistante ont été répartis de manière aléatoire (1 patient n'a pas reçu de dose), parmi lesquels 81 patients ont reçu Evkeeza 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines et 35 patients ont reçu Evkeeza 5 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines. La tranche d'âge était de 12 à 76 ans. Soixante-cinq (65) patients présentaient une HFHo.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Le [Tableau 2](#) énumère l'incidence des effets indésirables signalés dans les essais cliniques contrôlés par placebo regroupés du traitement par Evkeeza comprenant 117 patients. Les réactions indésirables au médicament sont énumérées par fréquence.

Le groupe d'études contrôlées par placebo intègre 24 semaines de données provenant de la phase de traitement à double insu de l'étude de phase 3 chez des patients atteints d'HFHo (étude R1500-CL-1629) et de l'étude de phase 2 chez des patients atteints d'hypercholestérolémie persistante (étude R1500-CL-1643).

Tableau 2: Effets indésirables du médicament chez les patients atteints d'HFHo traités par Evkeeza dans le cadre d'essais contrôlés par placebo (tous les effets indésirables découlant du traitement signalés à une fréquence $\geq 3\%$ dans le groupe recevant toutes les doses d'Evkeeza par voie i.v. et à une fréquence $\geq 1\%$ supérieure à celle observée dans le groupe recevant le placebo par voie i.v. toutes les 4 semaines)

Classe de système organique Terme privilégié	Toutes les doses d'Evkeeza par voie i.v.^a n = 117 (%)	Placebo i.v. toutes les 4 semaines n = 54 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	5	2
Douleur abdominale	3	2
Constipation	3	0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Maladie pseudogrippale	8	6
Asthénie	3	0
Prurit au point de perfusion	2	0
Troubles du système immunitaire		
Anaphylaxie	1	0
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	14	13
Infection des voies respiratoires supérieures	3	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	5	4
Douleur dans un membre	5	0
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	6	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Rhinorrhée	3	0

i.v. = intraveineuse; Q4W = toutes les 4 semaines

^a Toutes les doses intraveineuses d'Evkeeza comprennent les données de 5 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines de l'étude R1500-CL-1643 plus celles de 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines de la période de traitement à double insu de l'étude R1500-CL-1643 et de l'étude R1500-CL-1629.

Le profil d'innocuité observé chez 14 patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints d'HFHo et traités par Evkeeza 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines concordait au profil d'innocuité des patients adultes atteints d'HFHo.

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

Une anaphylaxie a été signalée chez 1 patient (0,9 %) traité par Evkeeza.

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion (prurit au point de perfusion, pyrexie, faiblesse musculaire, nausées et congestion nasale) ont été signalées chez 9 patients (7,7 %) traités par Evkeeza et chez 2 patients (3,7 %) traités par placebo. Des réactions à la perfusion ont entraîné l'interruption du traitement chez 2 patients (1,7 %) traités par Evkeeza.

8.2.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants (de 6 mois à 11 ans) atteints d'HFHo

L'innocuité d'Evkeeza a été évaluée chez 20 patients pédiatriques (de 5 à 11 ans) atteints d'HFHo dans le cadre d'un essai sans insu d'une durée de traitement médiane de 50 semaines (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Le profil d'innocuité d'Evkeeza observé chez ces patients correspondait au profil d'innocuité observé chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, avec l'effet indésirable supplémentaire de la fatigue. La fatigue a été signalée chez 3 patients pédiatriques (15 %).

Des données sont disponibles pour 5 patients âgés de 1 à moins de 5 ans traités par Evkeeza pendant 12 à 90 semaines dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Selon les données sur l'innocuité reçues pour ces 5 patients, aucune nouvelle préoccupation relative à l'innocuité n'a été identifiée.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Des diminutions transitoires, légères à modérées de la tension artérielle diastolique et des augmentations de la fréquence cardiaque sont survenues lors d'essais cliniques pendant la perfusion d'Evkeeza, mais n'ont pas nécessité d'intervention et ont disparu après la perfusion.

8.3.1 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques – enfants

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Aucun nouvel effet indésirable du médicament ou effet indésirable n'a été observé après la mise en marché du produit.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec Evkeeza. On ne connaît aucun mécanisme d'interaction médicament-médicament entre Evkeeza et d'autres hypolipémiants. Dans l'essai clinique, les concentrations des statines (atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine) n'ont pas été modifiées de façon significative chez les patients recevant des statines avant et après l'administration d'Evkeeza. Les concentrations d'Evkeeza étaient comparables chez les patients atteints d'HFHo qui prenaient ou non un traitement de fond hypolipémiant.

9.3 Interactions médicament-comportement

On n'a établi aucune interaction avec le comportement.

9.4 Interactions médicament-médicament

On n'a établi aucune interaction avec d'autres médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a établi aucune interaction avec des aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a établi aucune interaction avec des produits à base de plantes.

9.7 Interactions médicament-analyses de laboratoire

On n'a établi aucune interaction entre le médicament et des produits de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'évinacumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie spécifiquement à l'ANGPTL3 et l'inhibe. L'ANGPTL3 fait partie de la famille des protéines de type angiopoïétine, exprimée principalement dans le foie. Elle joue un rôle important dans la régulation du métabolisme lipidique en inhibant la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase endothéliale (LE). L'inhibition de l'ANGPTL3 par l'évinacumab entraîne une réduction des concentrations de C-LDL, de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et de triglycérides (TG). L'évinacumab réduit le C-LDL indépendamment de la présence du récepteur des LDL (LDL-R) en favorisant la transformation et la clairance des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) en amont de la formation des LDL. L'inhibition de l'ANGPTL3 par l'évinacumab réduit les taux de TG et de C-HDL en rétablissant les activités de la LPL et de la LE, respectivement.

10.2 Pharmacodynamie

L'administration de l'évinacumab à des patients atteints d'HFHo a entraîné une réduction du C-LDL, du CT, du C-HDL, de l'apolipoprotéine B et des TG.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Selon une modélisation pharmacocinétique (PK) de population, la concentration maximale (C_{max}) moyenne à l'état d'équilibre est de 718 ± 183 mg/L et la concentration minimale (C_{min}) à l'état d'équilibre est de 266 ± 120 mg/L chez les patients adultes atteints d'HFHo après une dose de 15 mg/kg toutes les 4 semaines. L'état d'équilibre est atteint après 4 doses et le ratio d'accumulation est de 2 d'après l'ASC. En raison d'une clairance non-linéaire, une concentration légèrement supérieure à la proportionnalité de la dose a été observée, avec une augmentation de 4,3 fois de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre ($ASC_{tau.ég}$) pour une augmentation de 3 fois de la dose de 5 mg/kg à 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines.

Tableau 3 : Résumé des estimations des paramètres pharmacocinétiques de population et des prévisions d'exposition pour l'évinacumab chez les patients atteints d'HFHo recevant l'évinacumab 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines selon une stratification par la tranche d'âge

Paramètre PK	Tranche d'âge ^{a,b}	N	Moyenne (É-T)	Médiane (5 ^e ; 95 ^e)
C _{max,éq} (mg/L)	6 mois à < 2 ans	1000	499 (185)	477 (238; 831)
	2 à < 5 ans	1000	513 (179)	490 (264; 844)
	5 à ≤ 11 ans	20	419 (99,4)	415 (282; 589)
	12 à ≤ 17 ans	14	566 (206)	626 (296; 851)
	≥ 18 ans	105	681 (185)	660 (416; 1030)
C _{min,éq} (mg/L)	6 mois à < 2 ans	1000	135 (65,3)	124 (51,9; 254)
	2 à < 5 ans	1000	141 (60,9)	133 (55,1; 254)
	5 à ≤ 11 ans	20	160 (57,6)	167 (66,9; 218)
	12 à ≤ 17 ans	14	198 (75,5)	189 (100; 299)
	≥ 18 ans	105	230 (81,3)	222 (119; 362)
ASC _{tau,éq} (mg*jour/L)	6 mois à < 2 ans	1000	6490 (2270)	6200 (3390; 10 600)
	2 à < 5 ans	1000	6770 (2110)	6550 (3670; 10 600)
	5 à ≤ 11 ans	20	7020 (1930)	7310 (3990; 9410)
	12 à ≤ 17 ans	14	8650 (2770)	8680 (4960; 12 300)
	≥ 18 ans	105	10100 (2720)	9890 (6230; 14 400)
CL linéaire (L/jour)	6 mois à < 2 ans	1000	0,0229 (0,00687)	0,022 (0,0139; 0,0355)
	2 à < 5 ans	1000	0,0323 (0,00978)	0,0306 (0,0195; 0,0507)
	5 à ≤ 11 ans	20	0,0646 (0,0197)	0,0603 (0,0408; 0,0972)
	12 à ≤ 17 ans	14	0,0881 (0,0184)	0,0918 (0,0616; 0,115)
	≥ 18 ans	105	0,1 (0,0346)	0,0915 (0,0661; 0,156)
V _{éq} (L)	6 mois à < 2 ans	1000	0,687 (0,187)	0,652 (0,445; 1,04)
	2 à < 5 ans	1000	1,07 (0,292)	1,03 (0,682; 1,61)
	5 à ≤ 11 ans	20	3,28 (0,84)	3,37 (2,22; 4,48)
	12 à ≤ 17 ans	14	4,54 (1,54)	4,15 (2,96; 7,36)
	≥ 18 ans	105	4,78 (1,22)	4,68 (3,2; 7,1)

ASC_{tau,éq} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps durant l'intervalle posologique (tau) à l'état d'équilibre;

CL = clairance; C_{max,éq} = concentration maximale à l'état d'équilibre; C_{min,éq} = concentration minimale à l'état d'équilibre;

HFHo = hypercholestérolémie familiale homozygote; i.v. = intraveineuse; N = nombre de patients; PK = pharmacocinétique; ET = écart-type;

V_{éq} = volume de distribution à l'état d'équilibre.

^a Les estimations des paramètres pharmacocinétiques sont des estimations empiriques de Bayes dérivées d'un modèle chez les patients âgés de 5 ans et plus et des valeurs sélectionnées de manière aléatoire à partir des estimations de la variabilité basées sur le modèle chez les patients virtuels âgés de moins de 5 ans.

^b Les paramètres d'exposition sont des prévisions post hoc chez les patients âgés de 5 ans et plus et des prédictions stochastiques basées sur des paramètres pharmacocinétiques sélectionnés de manière aléatoire à partir des estimations de variabilité basées sur le modèle chez des patients virtuels âgés de moins de 5 ans.

Distribution

Le volume de distribution total à l'état d'équilibre estimé par l'analyse pharmacocinétique de la population était d'environ 4,7 L chez les patients adultes.

Métabolisme

Aucune étude portant spécifiquement sur le métabolisme n'a été menée, étant donné que l'évinacumab est une protéine. En tant qu'anticorps monoclonal humain de type IgG4, l'évinacumab devrait se dégrader en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques, de la même manière que l'IgG endogène.

Élimination

L'élimination de l'évinacumab est médiée par des voies parallèles, linéaires et non linéaires. À des concentrations plus élevées, l'élimination de l'évinacumab se fait principalement par une voie protéolytique non saturable, tandis qu'à des concentrations plus faibles, l'élimination non linéaire saturable médiée par la cible ANGPTL3 prédomine. La demi-vie d'élimination dépend des concentrations de l'évinacumab dans le sérum et n'est pas une constante.

Après l'arrêt du traitement, une fois l'état d'équilibre atteint, le temps médian prévu par la pharmacocinétique de la population pour que les concentrations d'évinacumab diminuent en dessous de la limite inférieure de détection pour le test (78 ng/mL) est d'environ 20 semaines.

Populations et états pathologiques particuliers

Il ressort d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée à partir de données provenant de 183 sujets sains et de 139 patients atteints de HFHo que les facteurs suivants n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'évinacumab : âge (5 à 75 ans), sexe, poids corporel (20 à 152 kg) ou race (Blancs, Asiatiques, Noirs et autres), et qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de ces données démographiques. L'aphérèse n'a pas semblé influencer de façon importante sur la pharmacocinétique de l'évinacumab.

Enfants : Il y avait 14 patients âgés de 12 à 17 ans atteints d'HFHo qui ont reçu l'évinacumab 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines. Les concentrations de C_{max} et de C_{min} à l'état d'équilibre se situaient généralement dans la plage observée chez les patients adultes d'après l'analyse pharmacocinétique de population (voir le [Error! Reference source not found.](#)).

Pour les 20 patients âgés de 5 à 11 ans atteints d'HFHo recevant de l'évinacumab 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines, les concentrations de C_{max} et de C_{min} à l'état d'équilibre étaient environ 35 % inférieures à celles prédites chez les patients adultes d'après l'analyse pharmacocinétique de population (voir le [Error! Reference source not found.](#)).

La pharmacocinétique de l'évinacumab chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 5 ans atteints d'HFHo a été prédite d'après une analyse d'extrapolation basée sur un modèle pharmacocinétique de population dérivé des données observées chez les enfants plus âgés, les adolescents et les patients adultes, ainsi que des hypothèses sur la pathologie de la maladie et le développement biologique de ces patients.

Selon l'analyse d'extrapolation basée sur le modèle, on prévoit que les patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 5 ans recevant Evkeeza à 15 mg/kg toutes les 4 semaines présenteront un pourcentage de variation cohérent du C-LDL comparativement aux adultes, mais montreront un plateau

à des concentrations absolues de C-LDL plus élevées en raison de leurs concentrations initiales plus élevées de C-LDL.

Insuffisance hépatique : Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Les concentrations minimales observées à l'état stable étaient comparables chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et chez les patients dont la fonction rénale était normale. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

10.4 Immunogénicité

Les données relatives à l'immunogénicité dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse ainsi que d'autres facteurs. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre l'évinacumab avec l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

Dans le groupe contrôlé par placebo de 24 semaines comprenant 43 adultes et 1 adolescent (âgé de 12 à 17 ans) traités par l'évinacumab, aucun patient n'a développé d'anticorps à l'évinacumab apparus sous l'effet du traitement.

Dans une étude ouverte menée chez des adultes et des adolescents, l'incidence des anticorps apparus sous l'effet du traitement, qui étaient à faible titre, était de 1,7 % (2 patients sur 116 traités par l'évinacumab). Chez ces patients, il n'y a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur l'innocuité, l'efficacité ou les concentrations d'évinacumab.

Dans une étude ouverte menée chez des enfants (âgés de 5 à 11 ans), l'incidence des anticorps apparus sous l'effet du traitement, qui étaient à faible titre, était de 5 % (1 patient sur 20 traités par l'évinacumab). Chez ce patient, il n'y a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur l'innocuité, l'efficacité ou les concentrations d'évinacumab.

L'immunogénicité de l'évinacumab chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans n'a pas été évaluée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage

Flacon non ouvert

- Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Conserver le médicament dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.
- Ne pas congeler.
- Ne pas agiter.

Après l'ouverture

Une fois ouvert, le produit médicamenteux doit être dilué et perfusé immédiatement.

Après dilution

Si la solution diluée n'est pas administrée immédiatement, elle peut être conservée :

- au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, pendant un maximum de 24 heures entre le moment de la préparation de la perfusion et la fin de la perfusion

ou

- à une température ambiante maximale de 25 °C, pendant un maximum de 6 heures à partir de la préparation de la perfusion jusqu'à la fin de la perfusion.

Traitement

Éliminer tous les produits médicaux inutilisés et les déchets selon les exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Évinacumab pour injection

Nom chimique : Immunoglobuline G4, anti-(protéine angptl3 [de type angiopoïétine 3] humaine) (chaîne lourde de REGN1500 monoclonal humain), disulfure avec chaîne légère de REGN1500 monoclonal humain, dimère.

Formule moléculaire et masse moléculaire : Selon la structure primaire (en l'absence de glycosylation liée à l'azote), l'évinacumab a une masse moléculaire de 146,08 kDa ($C_{6480}H_{9992}N_{1716}O_{2042}S_{46}$), compte tenu de la formation de 16 liaisons disulfures. Les régions déterminant la complémentarité (RDC) des domaines variables des chaînes lourdes et des chaînes légères se combinent pour former les sites de liaison de l'évinacumab à sa cible, qui est la protéine de type angiopoïétine 3 (ANGPTL3).

L'évinacumab est un anticorps monoclonal humain recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant à l'aide d'une culture en suspension de cellules provenant d'ovaires de hamster chinois (CHO). L'évinacumab est purifié pour produire un concentré final de fractions regroupées; des excipients sont ajoutés au concentré d'évinacumab pour produire la substance médicamenteuse formulée.

Caractéristiques du produit

La solution d'évinacumab à diluer pour perfusion est un liquide transparent à légèrement opalescent, incolore à jaune pâle, essentiellement exempt de particules visibles. Evkeeza, le produit médicamenteux (PM) à base d'évinacumab, est une solution aqueuse tamponnée contenant nominale 150 mg/mL d'évinacumab, 70 mM de L-arginine-HCl, 10 mM de L-histidine, 3 % (p/v) de L-proline et 0,1 % (p/v) de polysorbate 80. Il y a deux présentations du PM : un flacon de 345 mg (2,7 mL de volume de remplissage avec un volume de 2,3 mL pouvant être prélevé dans un flacon de verre de 3 mL) et un flacon de 1 200 mg (9,0 mL de volume de remplissage avec un volume de 8,0 mL pouvant être prélevé dans un flacon de verre de 20 mL).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Tableau 3 : Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

Numéro de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
Études cliniques					
Étude R1500-CL-1629 (ELIPSE-HFHo)	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	15 mg/kg, par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, 24 semaines	43 (2 adolescents)	35 patients étaient âgés de ≥ 12 ans à < 65 ans; 8 patients étaient âgés de ≥ 65 ans	19 hommes; 24 femmes
		placebo	22		
		Période de traitement sans insu de 24 semaines	65		
Étude R1500-CL-1719 (ELIPSE-OLE)	Étude de prolongation sans insu, multicentrique, en cours	15 mg/kg, par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, 24 semaines	116 ^a (14 adolescents)	≥ 12 ans	59 hommes; 57 femmes (adolescents : 9 garçons; 5 filles)
Étude R1500-CL-17100	Multicentrique, en trois parties, à un seul groupe, sans insu	Partie A : dose unique; 15 mg/kg par voie intraveineuse	Partie A : 6	≥ 5 à 11 ans	8 garçons; 12 filles
		Partie B : 15 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines	Partie B : 14		
		Part C ^b : 15 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines	Partie C : 20		
Programmes d'accès compassionnel					

Expérience avec l'usage compassionnel chez les patients pédiatriques	S.O.	15 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, pendant 12 à 90 semaines	5	≥ 1 à < 5 ans	2 garçons; 3 filles
--	------	---	---	---------------	------------------------

^a Indique le nombre total de patients inscrits à la date limite de collecte des données le 25 avril 2022.

^b La partie C était une étude de prolongation de la partie A et de la partie B évaluant l'innocuité à long terme chez 20 patients pédiatriques atteints d'HFHo. Il s'agit d'une période de traitement de 48 semaines et d'une période de suivi de 24 semaines (en cours). Patients de la partie C inscrits directement à partir de la partie A ou de la partie B.

Étude R1500-CL-1629 (ELIPSE-HFHo)

Il s'agissait d'un essai multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Evkeeza comparativement au placebo chez 65 patients atteints d'HFHo. L'essai consistait en une période de traitement à double insu de 24 semaines et une période de traitement sans insu de 24 semaines. Au cours de la période de traitement à double insu, 43 patients ont été répartis au hasard pour recevoir Evkeeza à raison de 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines et 22 patients pour recevoir le placebo. Ces patients suivaient d'autres traitements hypolipémiants (c.-à-d., une association de statines, d'ézétimibe, d'anticorps inhibiteurs anti-PCSK9, de lomitapide et/ou d'aphérèse des lipoprotéines). Le diagnostic de HFHo a été établi par un test génétique ou par la présence des critères cliniques suivants : antécédents de cholestérol total (CT) non traité > 12,93 mmol/L (500 mg/dL) accompagné soit d'un xanthome avant l'âge de 10 ans, soit d'un CT > 6,47 mmol/L (250 mg/dL) chez les deux parents. Les patients, peu importe leur statut mutationnel, ont été inclus dans l'essai. Au total, 51 % des patients inscrits dans l'étude présentaient soit une fonction limitée des récepteurs LDL, définie par une fonction des récepteurs < 15 % par des tests in vitro, soit une fonction LDL-R minimale ou nulle prédite par l'analyse de la mutation.

Le taux moyen de C-LDL au départ était de 6,61 mmol/L (255,1 mg/dL). Au départ, 94 % des patients prenaient des statines, 75 % de l'ézétimibe, 77 % un anticorps inhibiteur anti-PCSK9, 22 % du lomitapide et 34 % recevaient une aphérèse des lipoprotéines. L'âge moyen au départ était de 42 ans (de 12 à 75 ans), dont 12 % ≥ 65 ans; 54 % de femmes, 74 % de Blancs, 15 % d'Asiatiques, 3 % de Noirs et 8 % d'autres ou non déclarés.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de variation du C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 24. Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation absolue du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 24, ainsi que le pourcentage de variation des taux d'ApoB, de cholestérol non lié aux HDL et de CT entre le début de l'étude et la semaine 24. Pour les résultats sur l'efficacité, voir le [Tableau 4](#). Les autres critères d'évaluation comprenaient le pourcentage de variation des triglycérides (TG) et des lipoprotéines de haute densité (HDL) entre le début de l'étude et la semaine 24.

Tableau 4: Effet d'Evkeeza sur les paramètres lipidiques chez les patients atteints d'HFHo dans l'étude R1500-CL-1629 (ELIPSE-HFHo)

	Valeurs initiales (moyenne), mmol/L (mg/dL) (N = 65)	Pourcentage de variation moyen MC ou variation par rapport à la référence jusqu'à la semaine 24		Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur de p
		Evkeeza (N = 43)	Placebo (N = 22)		
C-LDL (pourcentage de variation)	6,6 (255,1)	-47 %	+1,9 %	-49 % (-65 à -33)	< 0,0001
C-LDL (variation absolue) (mg/dL) (mmol/L)	6,6 (255,1)	-3,5 (-134,7)	-0,1 (-2,6)	-132,1 (-175,3 à -88,9) (-3,4 [-4,5 à -2,3])	< 0,0001
ApoB (g/L)	171,4 (1,7)	-41 %	-4,5 %	-37% (-49 à -25)	< 0,0001
Non-C-HDL	7,2 (277,8)	-50 %	+2,0 %	-52 % (-65 à -39)	< 0,0001
CT	8,3 (322,3)	-47 %	+1,0 %	-48 % (-59 à -38)	< 0,0001

ApoB = apolipoprotéine B; IC = intervalle de confiance; C-HDL = cholestérol à lipoprotéines de haute densité; HFHo = hypercholestérolémie familiale homozygote; ITT = intention de traiter; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de basse densité; MC = moindres carrés; N = nombre de patients répartis aléatoirement; CT = cholestérol total

Après la période de traitement en double aveugle, 64 des 65 patients randomisés ayant intégré la période de traitement sans insu ont reçu Evkeeza (15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines). Parmi les patients présentant des valeurs initiales et postérieures de C-LDL au début de l'étude, le pourcentage de variation moyen du taux de C-LDL calculé entre la référence et la semaine 48 variait de -43 % à -56 % (n = 58).

Étude R1500-CL-1719 (ELIPSE-OLE)

Dans une étude de prolongation sans insu multicentrique en cours chez 116 patients atteints de HFHo, les données disponibles chez 86 patients après 24 semaines d'exposition au traitement par Evkeeza 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines en complément d'autres traitements hypolipidémiants (une association de statines, d'ézétimibe, d'un anticorps inhibiteur anti-PCSK9 et/ou de lomitapide) ont montré une diminution de 44 % du C-LDL calculé par rapport à la référence après 24 semaines (n = 86).

Les patients ayant intégrés cette étude après avoir terminé l'étude R1500-CL-1629 (ELIPSE-HFHo) ont présenté une diminution de 50 % du C-LDL par rapport à la référence après 24 semaines (n = 60), de 44 % après 48 semaines) n = 56 (et de 40 % après 96 semaines (n = 48). Les patients ont été inclus dans l'essai indépendamment de leur statut mutationnel.

Patients pédiatriques (de 12 à 17 ans) atteints d'HFHo

Dans le cadre de l'étude R1500-CL-1629 (ELIPSE-HFHo), 1 patient adolescent a reçu 15 mg/kg par voie i.v. d'Evkeeza toutes les 4 semaines et 1 patient adolescent a reçu un placebo, en complément d'autres traitements hypolipidémiants (p. ex., une association de statines, d'ézétimibe, d'un anticorps inhibiteur anti-PCSK9 et/ou d'une aphérèse des lipoprotéines). À la semaine 24, le pourcentage de variation calculé du C-LDL par rapport à la référence avec Evkeeza était de -73 % (n = 1) et de +60 % avec le placebo (n = 1).

Dans l'étude R1500-CL-1719 (ELIPSE-OLE), 14 patients adolescents ont reçu 15 mg/kg d'Evkeeza par voie i.v. toutes les 4 semaines en complément d'autres traitements hypolipidémiants (p. ex., une combinaison de statines, d'ézétimibe, d'un anticorps inhibiteur anti-PCSK9 et/ou d'une aphérèse des lipoprotéines). Deux patients y ont participé après avoir terminé l'étude R1500-CL-1629 (ELIPSE-HFHo) et 12 patients n'avaient jamais reçu d'Evkeeza. Chez ces patients adolescents, le taux initial moyen de C-LDL était de 7,88 mmol/L (300,4 mg/dL). L'âge moyen était de 14,4 ans (plage : 12 à 17 ans), dont 64 % de garçons et 36 % de filles. Au départ, tous les patients recevaient une statine, 71 % prenaient l'ézétimibe, 43 % prenaient un inhibiteur anti-PCSK9 et 64 % étaient sous aphérèse des lipoprotéines. Parmi les patients dont la valeur initiale et la valeur postérieure du C-LDL étaient connues à la semaine 24, le pourcentage de variation moyen calculé du C-LDL par rapport à la référence avec Evkeeza était de -55 % (n = 12).

Patients pédiatriques (de 5 à 11 ans) atteints d'HFHo

L'étude R1500-CL-17100 était une étude sans insu, multicentrique, en trois parties, à un seul groupe de traitement, visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'Evkeeza chez des patients pédiatriques (de 5 à 11 ans) atteints d'HFHo. L'étude comprenait trois parties : la partie A, la partie B et la partie C. La Partie A était une étude sans insu à dose unique visant à évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique d'Evkeeza 15 mg/kg par voie i.v. chez 6 patients atteints de HFHo, suivie d'une période d'observation de 16 semaines afin de déterminer la dose pour le reste de l'étude. La partie B était une période de traitement sans insu à un seul groupe de 24 semaines de traitement visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Evkeeza 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines chez 14 patients atteints d'HFHo. La partie C était une étude de prolongation de la partie A et de la partie B visant à évaluer l'innocuité à long terme d'Evkeeza 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 4 semaines chez 20 patients atteints d'HFHo. Il s'agissait d'une période de traitement de 48 semaines et d'une période de suivi de 24 semaines (en cours). Les patients de la partie C ont été inscrits directement à partir de la partie A ou de la partie B.

Les patients recevaient n'importe quelle association de traitements hypolipidémiants, y compris des statines à la dose maximale tolérée, de l'ézétimibe, du lomitapide et/ou l'aphérèse des lipoprotéines. Le diagnostic d'HFHo a été établi par un test génétique ou par la présence des critères cliniques suivants : antécédents de cholestérol total (CT) non traité > 13 mmol/L (> 500 mg/dL) et de TG < 7,8 mmol/L (< 300 mg/dL) ET accompagné soit d'un xanthome tendineux avant l'âge de 10 ans, soit d'un CT > 6,47 mmol/L (> 250 mg/dL) chez les deux parents; C-LDL > 3,36 mmol/L (> 130 mg/dL); poids corporel ≥ 15 kg. Au début de l'étude, 90 % des patients prenaient des statines, 95 % prenaient de l'ézétimibe et 60 % étaient sous aphérèse des lipoprotéines.

L'âge moyen au début de l'étude était de 9,0 ans (plage de 5 à < 12); 40 % de garçons et 60 % de filles; 70 % de Blancs, 5 % de Noirs, 10 % d'Asiatiques, 5 % d'Amérindiens ou d'Autochtones de l'Alaska et 10 %

d'origine autre. Le poids corporel moyen était de 37,9 kg et l'indice de masse corporelle (IMC) était de 18,8 kg/m². Dans l'ensemble, chez les patients des parties A et B, le taux moyen de C-LDL au départ était de 7,8 mmol/L (301,9 mg/dL).

Dans la partie B, le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le pourcentage de variation calculé du C-LDL par rapport à la référence jusqu'à la semaine 24. À la semaine 24, le pourcentage de variation moyen calculé du C-LDL par rapport à la référence était de -48 % (IC à 95 % : -69 % à -28 %) (n = 14).

Patients pédiatriques (âgés de 6 mois à moins de 5 ans) atteints d'HFHo

L'extrapolation basée sur un modèle est la principale source de données appuyant l'élargissement de l'indication aux patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus (10.3 Pharmacocinétique). D'autres données sur l'efficacité à l'appui sont fournies par des patients pédiatriques qui ont commencé un traitement par l'évinacumab dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel avant l'âge de 5 ans.

Expérience avec l'usage compassionnel chez les patients pédiatriques (âgés de 6 mois à moins de 5 ans) atteints d'HFHo

Des données sont disponibles pour 5 patients âgés de 1 à moins de 5 ans atteints d'HFHo qui ont reçu Evkeeza pendant 12 à 90 semaines dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel. La dose prescrite était de 15 mg/kg d'Evkeeza toutes les 4 semaines, comme chez les enfants plus âgés et les adultes. L'administration d'Evkeeza a entraîné une réduction du taux de C-LDL, corroborant les résultats observés chez les patients âgés de plus de 5 ans dans les études cliniques, ainsi que les prévisions générées à l'aide de modèles pharmacocinétiques (PK) et PK/pharmacodynamiques (PD) de population conçus chez les patients âgés de 5 ans et plus. Le pourcentage de changement observé du taux de C-LDL par rapport à la valeur initiale variait de 37 % à 77 %. Le xanthome s'est presque complètement résorbé chez 1 patient après 7 mois de traitement par Evkeeza.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit médicamenteux.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Dans toutes les études et toutes les espèces analysées, et après l'administration intraveineuse et sous-cutanée, l'évinacumab a entraîné une diminution du taux de circulation des triglycérides à la plupart des doses évaluées, y compris chez les animaux gravides et les jeunes animaux. Une diminution du taux de circulation du cholestérol total, du cholestérol HDL et/ou du cholestérol LDL a également été observée, selon l'espèce et l'étude. Ces effets correspondaient à l'activité pharmacologique attendue de l'évinacumab chez l'animal.

Toxicologie générale

La toxicité de doses répétées d'évinacumab a été évaluée dans le cadre d'une étude de 13 semaines chez le rat et d'une étude de 26 semaines chez le macaque de Buffon sexuellement mature. Les animaux ont reçu l'évinacumab par injection sous-cutanée à des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg de poids corporel une fois par semaine ou par injection intraveineuse à une dose de 100 mg/kg de poids corporel une fois par semaine. Aucun effet indésirable n'a été observé à des doses sous-cutanées ou intraveineuses allant

jusqu'à 100 mg/kg de poids corporel (dose sans effet nocif observé [DSENO]), y compris aucun effet sur les fonctions respiratoires, du système nerveux central et cardiovasculaire chez le macaque de Buffon. L'exposition à la DSENO pour la voie i.v. était 5 fois et 15 fois plus élevée chez le rat et le macaque de Buffon, respectivement, que l'exposition humaine à la DMRH de 15 mg/kg toutes les 4 semaines, d'après l'ASC.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec l'évinacumab.

Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée avec l'évinacumab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Dans une étude de fertilité autonome menée chez le lapin mâle, des animaux ont reçu de l'évinacumab à des doses de 100 ou 300 mg/kg de poids corporel une fois tous les 5 jours par injection i.v. avant l'accouplement, pendant l'accouplement et après l'accouplement (16 doses au total). Les expositions correspondantes étaient respectivement 10 fois et 27 fois supérieures à l'exposition humaine à la DMRH de 15 mg/kg toutes les 4 semaines d'après l'ASC. L'administration d'évinacumab n'a pas nui à la fertilité masculine et n'a eu aucun effet indésirable sur les paramètres du sperme (numération, densité et motilité des spermatozoïdes) ou sur le développement du fœtus. Cependant, une réponse AAM a été observée chez quelques animaux de chaque groupe de traitement, entraînant une morbidité qui a nécessité l'euthanasie précoce. L'administration des deux doses a également entraîné des effets indésirables sur les reins (glomérulonéphrite mésangioproliférative et néphrite interstitielle) chez les animaux survivants. Par conséquent, bien que la DSENO pour les effets sur la fertilité du lapin mâle soit de 300 mg/kg de poids corporel (dose évaluée la plus élevée) par injection intraveineuse, la DSENO pour la toxicité générale chez le lapin mâle n'a pas pu être déterminée.

Les marqueurs indirects de la fertilité ont été évalués dans l'étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines menée chez le macaque de Buffon sexuellement mature décrite ci-dessus. Aucun effet indésirable n'a été observé sur les spermatozoïdes (nombre total, densité, motilité, morphologie) ni le cycle œstral. De plus, il n'y a pas eu de résultats anatomiques ou histopathologiques indésirables liés à l'évinacumab dans les tissus reproducteurs.

Les effets de l'évinacumab sur le développement ont été évalués dans les études ci-dessus. Dans toutes les études, l'exposition maternelle à toutes les doses pendant la gestation et la période d'allaitement était inférieure à l'exposition humaine à la DMRH de 15 mg/kg de poids corporel toutes les 4 semaines.

Les effets de l'évinacumab sur le développement embryofœtal ont été évalués chez le lapin après l'administration maternelle. L'évinacumab a été administré à des lapines gravides par voie sous-cutanée à des doses de 1, 5, 10 ou 30 mg/kg de poids corporel tous les 3 jours pendant l'organogenèse (jour de gestation [JG] 7 à 19). L'administration d'évinacumab a été associée à une tératogénicité (malformations fœtales) à des doses \geq 5 mg/kg de poids corporel. Des malformations fœtales ont été observées dans la tête, le cerveau, le crâne et les pattes à des taux d'incidence élevés. Les malformations observées étaient les suivantes : tête bombée en corrélation avec une dilatation des ventricules latéraux et du troisième ventricule du cerveau, fente palatine en corrélation avec une ossification incomplète du palais et pattes fléchies. Les autres malformations comprenaient une petite langue, la scoliose, la paupière ouverte, la gastroschisie, la protrusion du foie et de l'intestin grêle par l'ouverture abdominale, et diverses

malformations squelettiques touchant les vertèbres et les pattes. Des réductions de la taille des portées et du nombre de fœtus vivants et une augmentation de la perte post-implantation et des résorptions a également été observée à des doses ≥ 10 mg/kg de poids corporel, et une diminution du poids fœtal a été observée à des doses ≥ 5 mg/kg de poids corporel. De plus, une toxicité maternelle (mortalité maternelle, avortement et mise-bas prématurée, ainsi que des signes cliniques et une perte de poids) a été observée à toutes les doses. La DSENO pour la toxicité maternelle chez le lapin n'a pas pu être identifiée, et la DSENO pour la toxicité embryofœtale chez le lapin était de 1 mg/kg de poids corporel tous les 3 jours par injection sous-cutanée.

Les effets de l'évinacumab sur le développement embryofœtal ont également été évalués chez le rat. L'évinacumab a été administré par voie sous-cutanée à des rates gravides à des doses de 5, 10, 30 ou 100 mg/kg de poids corporel tous les 3 jours pendant la période d'organogenèse (JG 6 à 18). Il n'y a eu aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal chez le rat. Cependant, une toxicité maternelle a été observée chez le rat à une dose de 100 mg/kg de poids corporel, en l'occurrence la mort maternelle et un avortement. La DSENO pour la toxicité maternelle chez le rat était de 30 mg/kg de poids corporel tous les 3 jours par injection sous-cutanée, tandis que la DSENO pour la toxicité embryofœtale chez le rat était de 100 mg/kg de poids corporel tous les 3 jours par injection sous-cutanée (dose évaluée la plus élevée).

Dans la cadre d'une étude combinée sur la fertilité des femelles et le développement prénatal et post-natal menée chez le rat, des rats femelles ont reçu de l'évinacumab par injection sous-cutanée à des doses de 30 ou 100 mg/kg de poids corporel tous les 3 jours, avant l'accouplement, pendant l'accouplement et tout au long de la gestation et de l'allaitement. La génération F1 n'a pas reçu d'évinacumab. Aucune toxicité maternelle ni aucun effet indésirable sur la fertilité n'ont été observés chez les femelles F0. Aucun effet indésirable sur le développement post-natal de la progéniture n'a non plus été observé, y compris aucun effet indésirable sur les paramètres neurocomportementaux, la maturation sexuelle et la reproduction. Un effet pharmacologique (diminution des triglycérides sanguins, du cholestérol total, du cholestérol HDL et des concentrations de LDL) a été observé chez la progéniture aux deux doses, mais n'a pas eu d'effets indésirables. Par conséquent, la DSENO pour les effets de l'évinacumab sur la fertilité femelle et le développement prénatal et postnatal suivant l'exposition maternelle chez le rat est de 100 mg/kg de poids corporel tous les 3 jours (dose évaluée la plus élevée) par injection sous-cutanée.

L'évinacumab a été détecté dans le sérum des fœtus de lapins et de rats et chez la progéniture de lapins, ce qui indique que l'évinacumab traverse la barrière placentaire et peut être excrété dans le lait maternel.

Toxicité juvénile

Les effets de l'évinacumab chez les animaux juvéniles après l'administration de doses répétées ont été évalués dans le cadre d'études chez le rat et le lapin juvéniles. Des rats ont reçu l'évinacumab par injection sous-cutanée à des doses de 30 ou 100 mg/kg de poids corporel une fois par semaine ou par injection intraveineuse à une dose de 100 mg/kg de poids corporel une fois par semaine (les expositions correspondantes étaient environ 1,2 fois, 4 fois et 6 fois, respectivement, les expositions humaines chez l'enfant à la DMRH de 15 mg/kg toutes les 4 semaines d'après l'ASC). Les lapins ont reçu l'évinacumab par injection intraveineuse à des doses de 30, 100 ou 300 mg/kg de poids corporel une fois tous les

5 jours (les expositions correspondantes étaient environ 3 fois, 13 fois et 30 fois, respectivement, les expositions humaines chez l'enfant à la DMRH de 15 mg/kg toutes les 4 semaines d'après l'ASC). Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat, y compris sur les paramètres de maturation sexuelle et de comportement neurologique. Cependant, chez le lapin, une augmentation des décès a été observée à 300 mg/kg de poids corporel. Aucun autre effet indésirable n'a été observé chez le lapin, y compris sur la maturation sexuelle, les paramètres neurocomportementaux et la reproduction.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **EVKEEZA^{MD}**

Évinacumab pour injection, Solution à diluer pour perfusion

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre Evkeeza et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'Evkeeza.

Pour quoi Evkeeza est-il utilisé?

Evkeeza est utilisé pour traiter les adultes et les enfants âgés de 6 mois et plus présentant un taux de cholestérol très élevé en raison d'une affection appelée hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). Evkeeza est utilisé avec un régime alimentaire faible en matières grasses et avec d'autres médicaments pour faire diminuer les taux de cholestérol. L'hypercholestérolémie familiale homozygote est héréditaire et elle est généralement transmise à la fois par le père et la mère. Les personnes atteintes de cette affection présentent des taux extrêmement élevés de cholestérol LDL (mauvais cholestérol) dès la naissance. De tels taux peuvent entraîner des crises cardiaques, une maladie des valvules cardiaques ou d'autres problèmes à un jeune âge.

Comment Evkeeza agit-il?

L'évinacumab, la substance active contenue dans Evkeeza, se fixe à une protéine dans le corps appelée ANGPTL3 et bloque ses effets. La protéine ANGPTL3 participe à la maîtrise du taux de cholestérol. Lorsque l'évinacumab bloque les effets de l'ANGPTL3, le taux de cholestérol LDL dans le sang est réduit et les problèmes causés par des taux élevés de cholestérol LDL peuvent également être réduits.

Quels sont les ingrédients dans Evkeeza?

Ingrédients médicinaux : évinacumab

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-proline, polysorbate 80 et eau pour injection, USP

Evkeeza est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution à diluer pour perfusion : 345 mg/2,3 mL (150 mg/mL) et 1 200 mg/8 mL (150 mg/mL). Evkeeza est fourni en flacon à usage unique par boîte.

Ne prenez pas Evkeeza si :

- vous êtes allergique à l'évinacumab ou à l'un des ingrédients de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Evkeeza, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Réactions allergiques (hypersensibilité), y compris une réaction grave appelée anaphylaxie. Les symptômes peuvent comprendre une enflure des lèvres, de la langue ou de la gorge, ce qui rend difficile la déglutition ou la respiration, et peuvent aussi comprendre une respiration sifflante, des étourdissements ou un évanouissement. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre Evkeeza. Evkeeza pourrait nuire au fœtus. Informez votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Evkeeza. **Pour les femmes en âge de procréer :**
 - Votre professionnel de la santé pourrait effectuer un test de grossesse avant que vous commenciez un traitement par Evkeeza.
 - Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 5 mois après la dernière dose d'Evkeeza. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception que vous pouvez utiliser pendant cette période.
- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de recevoir Evkeeza. On ignore si Evkeeza passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous recevrez Evkeeza ou si vous allaiterez.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

- Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la façon dont Evkeeza interagit avec d'autres médicaments.

Comment prendre Evkeeza :

- Evkeeza vous sera administré par un professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé prélèvera la quantité requise d'Evkeeza du flacon et la transférera dans une poche à perfusion i.v. La poche i.v. contient soit une solution saline équivalant à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution sucrée équivalant à 50 mg/mL (5 %) pour perfusion. La solution diluée est ensuite mélangée en la retournant délicatement.
- La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 0,5 mg/mL et 20 mg/mL.

Dose habituelle

- La dose recommandée d'Evkeeza est de 15 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse (i.v.) à température ambiante pendant 60 minutes toutes les 4 semaines.
- Si vous manquez un rendez-vous de perfusion, appelez votre professionnel de la santé dès que possible pour le reporter.
- Votre professionnel de la santé pourrait ralentir votre vitesse de perfusion, arrêter temporairement ou arrêter définitivement le traitement par Evkeeza si vous présentez certains effets secondaires.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire d'autres médicaments hypocholestérolémiants à utiliser avec Evkeeza. Utilisez les autres médicaments prescrits exactement comme votre professionnel de la santé vous l'indique.

Surdosage

Il est peu probable que vous receviez trop d'Evkeeza, car vous serez surveillé de près par des professionnels de la santé pendant votre perfusion. Cependant, si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop d'Evkeeza, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose d'Evkeeza, appelez votre professionnel de la santé dès que possible pour reporter votre dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Evkeeza?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez d'Evkeeza. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Douleur abdominale
- Dorsalgie
- Constipation
- Diminution de l'énergie
- Étourdissements
- Symptômes de grippe
- Démangeaisons au point d'injection
- Nausées
- Douleur dans les jambes ou les bras
- Écoulement nasal
- Fatigue (pour les patients âgés de 5 à 11 ans)
- Mal de gorge ou infection des sinus

Effets secondaires graves, comment réagir			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Arrêtez le médicament et obtenez immédiatement de l'aide
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
<ul style="list-style-type: none"> Anaphylaxie (les symptômes peuvent comprendre une enflure des lèvres, de la langue ou de la gorge, ce qui rend difficile la déglutition ou la respiration, et peuvent aussi comprendre une respiration sifflante, des étourdissements ou un évanouissement) 			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires :

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Les détails de conservation sont les suivants :

Flacon non ouvert

- Conserver le flacon d'Evkeeza au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Conserver le médicament dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.
- Ne pas congeler.
- Ne pas agiter.

Après l'ouverture

Une fois ouverte, la solution d'Evkeeza doit être diluée et utilisée immédiatement.

Après dilution

Si la solution diluée n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée :

- au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 24 heures à partir de la préparation de la perfusion jusqu'à la fin de la perfusion

ou

- à une température ambiante maximale de 25 °C, pendant un maximum de 6 heures à partir de la préparation de la perfusion jusqu'à la fin de la perfusion.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'Evkeeza :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.ultragenyx.com>) ou en téléphonant au 1 833 388-5872.

Le présent dépliant a été rédigé par Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Dernière révision le 4 juillet 2025