

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 mars 2019***Date d'examen par la Commission : 9 janvier 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 23 janvier 2019
a fait l'objet d'une audition le 27 février 2019.
L'avis définitif a été adopté le 20 mars 2019.****patisiran*****ONPATTRO 2 mg/ml, solution pour injection****B/1 (CIP : 34009 301 584 2 5)**

Laboratoire ALNYLAM

Code ATC	N07XX12 (autres médicaments du système nerveux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ONPATTRO est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration dans une étude de phase III de la supériorité du patisiran par rapport au placebo, chez des patients ayant une amylose héréditaire à transthyrétine, avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, - avec une quantité d'effet supplémentaire par rapport au placebo démontrée sur la variation du score mNIS+7, critère de jugement principal portant sur l'invalidité de la neuropathie, avec une amélioration de ce score pour 56 % des patients dans le groupe patisiran contre 4 % dans le groupe placebo, ce qui est considéré comme cliniquement pertinent, - l'impact favorable du patisiran démontré sur la qualité de vie via l'auto-questionnaire NORFOLK-QoL-DN, utilisé comme critère de jugement secondaire hiérarchisé, - le profil de tolérance considéré comme acceptable à court terme, - le besoin médical très partiellement couvert dans la polyneuropathie de stade I, et le besoin médical non couvert dans la polyneuropathie de stade II, <p>la Commission considère qu'ONPATTRO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.</p>
ISP	ONPATTRO est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de son efficacité démontrée sur une échelle d'invalidité de la polyneuropathie avec stabilisation ou amélioration de celle-ci à 18 mois, - de son efficacité démontrée sur la qualité de vie, - de son profil de tolérance acceptable à 18 mois, marqué essentiellement par la survenue de réactions liées à la perfusion, <p>la spécialité ONPATTRO (patisiran) est un traitement <u>de première intention</u> dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.</p> <p>La Commission regrette l'absence de donnée robuste étayant l'efficacité d'ONPATTRO sur l'amélioration de la fonction cardiaque et sur une réduction de la morbi-mortalité, alors que ces critères de jugement sont pertinents dans cette maladie dont l'espérance de vie est fortement diminuée.</p> <p>Par ailleurs, la Commission précise que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues à court terme (18 mois), il persiste une incertitude sur l'efficacité et la tolérance d'ONPATTRO à moyen et long terme. Des études de suivi, en cours, demandées par l'AMM, pourront permettre de mieux appréhender le profil de tolérance et d'efficacité d'ONPATTRO.</p>
Recommandations	<p>► Demande de données</p> <p>La Commission souhaite être tenue informée des résultats des études de suivi demandées dans le cadre de l'AMM.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27/08/2018 L'AMM est accompagnée d'un PGR (cf. chapitre « 08.2 Tolérance ») Une étude de cohorte prospective observationnelle est requise suite à l'octroi de l'AMM.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Statut de médicament orphelin octroyé le 06/04/2017. ATU de cohorte accordée le 21 juin 2018. Médicament à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en Neurologie.
Classification ATC	2019 N Système nerveux N07 Autres médicaments du système nerveux N07X Autres médicaments du système nerveux N07XX Autres médicaments du système nerveux N07XX12 patisiran

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité ONPATTRO sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Cette spécialité a obtenu le statut de médicament orphelin dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. Elle s'administre par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines et doit être précédée d'une prémédication.

En l'absence de maladie, la protéine transthyréline est un tétramère stable et soluble qui assure le transport de la thyroxine et du rétinol. L'amylose à transthyréline héréditaire (hATTR) est une maladie rare dans laquelle des mutations du gène codant la transthyréline provoquent une instabilité de cette protéine. Cette instabilité a pour conséquence sa dissociation en monomères, la formation d'agrégats toxiques et insolubles de fibrilles qui se déposent entre les cellules et les tissus de différents organes et entraîne leur dysfonctionnement, notamment au niveau du cœur, de l'œil et des reins.

Le principe actif d'ONPATTRO, le patisiran, est un ARN interférent qui aurait pour objectif d'induire la dégradation de l'ARNm codant la protéine transthyréline.

Une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM en date du 21 juin 2018, ainsi que des ATU nominatives à partir de février 2018.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ONPATTRO est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. »

04 POSOLOGIE

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose.

« La posologie recommandée d'ONPATTRO est de 300 microgrammes par kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines.

La posologie est calculée d'après le poids corporel actuel du patient. Pour les patients de poids \geq 100 kg, la posologie maximale recommandée est de 30 mg.

Une supplémentation en vitamine A à la dose d'environ 2500 UI de vitamine A par jour est recommandée pour les patients traités par Onpattro (voir rubrique 4.4 du RCP).

Prémédication requise

Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration d'Onpattro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) (voir rubrique 4.4 du RCP). Chacun des médicaments suivants doit être administré le jour de la perfusion d'Onpattro, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion :

- Corticoïdes intraveineux (10 mg de dexaméthasone ou son équivalent)
- Paracétamol oral (500 mg)
- Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphenhydramine ou son équivalent)
- Antihistaminique H2 par voie intraveineuse (50 mg de ranitidine ou son équivalent)

Pour les médicaments non disponibles ou non tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale.

Si le tableau clinique le justifie, la corticothérapie peut être diminuée par palier ne dépassant pas 2,5 mg jusqu'à une dose minimum de 5 mg de dexaméthasone (IV), ou équivalent. Les patients doivent recevoir au moins 3 perfusions IV consécutives d'Onpattro, sans survenue de RLP avant toute réduction de la prémédication par corticoïdes.

Des doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou plusieurs médicaments utilisés en prémédication peuvent être administrées, si nécessaire, pour réduire le risque de RLP (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

[...]

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq 1 x LSN et AST $>$ 1 x LSN, ou bilirubine $>$ 1,0 à 1,5 x LSN et tout autre taux d'AST). Onpattro n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP).

Transplantation hépatique

Onpattro n'a pas été étudié chez les patients ayant déjà reçu une transplantation hépatique ; toutefois, aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] \geq 30 à $<$ 90 ml/min/1,73 m²). Onpattro n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou

une maladie rénale au stade terminal et ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Onpattro chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN MEDICAL

L'amylose est une maladie rare, dont la prévalence mondiale est de 1/10⁶, et de 0,47/10⁶ en Europe en 2014, avec une hétérogénéité selon les pays, et une prédominance dans certaines régions endémiques comme le Nord du Portugal (1/1 000 à 1/10 000)¹. D'après le réseau ATTReuNET, le nombre de patients diagnostiqués en France avec une amylose à transthyrétine héréditaire avec une forme polyneuropathique, en 2014, était d'environ 700, dont 500 symptomatiques^{1,2}.

Il s'agit d'une maladie grave, invalidante et d'évolution fatale. Sans traitement, la durée de survie des patients est estimée à 7 à 12 ans depuis l'apparition des premiers symptômes².

L'amylose à transthyrétine héréditaire est de transmission autosomique dominante. Les mutations du gène codant la transthyrétine sont pour la plupart des substitutions avec une grande hétérogénéité de génotype et de phénotype selon les patients³. A noter que la mutation V30M est associée à des manifestations plus précoces et de meilleur pronostic.

L'instabilité de la transthyrétine a pour conséquence sa dissociation en monomère et la formation d'agrégats toxiques et insolubles de fibrilles. Les dépôts de fibrilles vont être localisés notamment :

- au niveau du système nerveux périphérique, entraînant une dégradation progressive de la fonction nerveuse sensitive et motrice. La perte de sensibilité des extrémités et les troubles moteurs distaux sont souvent les premiers symptômes visibles de la maladie. Tant que le patient est capable de marcher sans aide, la polyneuropathie est qualifiée de stade 1. Progressivement des difficultés à la marche apparaissent. Dès lors qu'une aide à la marche est nécessaire, généralement au bout de 5 ans de maladie, on parle de polyneuropathie de stade 2. Au bout de 10 ans de maladie, lorsque le patient n'est plus capable de se déplacer, la polyneuropathie est de stade 3².
- au niveau du système nerveux autonome : des troubles dysautonomiques sont fréquents, tels que diarrhée, constipation, vomissement, impuissance, hypotension artérielle.
- au niveau cardiaque : trouble du rythme cardiaque, bloc auriculoventriculaire,
- au niveau oculaire : atteinte vitréenne.

Par ailleurs, un amaigrissement inexpliqué est souvent constaté chez les patients.

En général l'atteinte est multi-organe, bien qu'il existe des formes localisées, notamment dans le cas de l'amylose cardiaque, sans aucune atteinte neurologique associée⁵.

Chez les patients adultes ayant des antécédents familiaux et avec symptômes évocateurs, la mise en évidence d'une mutation par séquençage du gène permet le diagnostic. Il reste toutefois recommandé d'obtenir une confirmation histologique du diagnostic si des thérapeutiques lourdes telles qu'une greffe hépatique sont envisagées.

Un conseil génétique peut être demandé par les apparentés asymptomatiques, susceptibles d'être porteur d'une mutation compte tenu de leurs antécédents familiaux⁴.

¹ Parman Y, Adams D et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe : where are we now ? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion* 2016; 29:S3-S13

² Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neuropathie amyloïde familiale. Centre de Référence des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques (NNERF) 2017

³ [Internet] Consulté le 13/11/2018 <http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>

⁴ Article L.1131-1 à 7 du Code de la Santé Publique et L.16-10 et 13 du Code Civil

En l'absence d'antécédents familiaux et du fait de sa rareté, le diagnostic de la maladie est difficile à poser. En l'absence de diabète, une polyneuropathie prédominant sur les petites fibres avec dysautonomie doit faire évoquer le diagnostic d'amylose. Le diagnostic fait appel à² :

- l'examen clinique,
- les explorations neurophysiologiques (EMG et exploration des petites fibres),
- l'anatomopathologie avec une biopsie pouvant être réalisés au niveau des glandes salivaires accessoires, les nerfs, les muscles, la graisse abdominale, le rein, le cœur et plus rarement le vitré,
- la biologie moléculaire avec la recherche de la mutation du gène TTR sur le chromosome 18q.

La prise en charge de la maladie comprend l'ensemble des traitements visant à réduire les symptômes de la maladie tels que les douleurs neurogènes, troubles urinaires, troubles digestifs, impuissance, hypotension orthostatique.

La transplantation hépatique⁵ est une option thérapeutique, pour les formes à début précoce (< 50 ans) avec mutation V30M. Les patients doivent avoir une survie à 5 ans estimée inférieure à 50 % pour en bénéficier. Les facteurs pronostiques de moins bonne réponse à la transplantation hépatique sont les formes à début tardif (> 50 ans), la prise en charge à un stade avancé de la maladie ou le mauvais état nutritionnel des patients^{2,6}. La transplantation hépatique vise à prévenir la formation de nouveaux dépôts amyloïdes en supprimant la principale source de TTR mutée. Après transplantation hépatique, une survie globale à 20 ans de 55,3 % a été observé dans un registre mondial incluant plus de 2000 patients^{2,6}.

Des greffes rénales ou cardiaques peuvent être envisagées chez les patients les plus sévèrement atteints.

A ce jour, un seul médicament, visant la cause de la maladie est disponible en France, il s'agit de VYNDAQEL (tafamidis), un stabilisateur du tétramère de TTR, indiqué uniquement dans la polyneuropathie de stade I chez les patients ayant une amylose à transthyréline héréditaire. Cependant, l'efficacité du tafamidis pour ralentir le déficit neurologique périphérique n'a pas été démontrée et les informations disponibles pour ce produit sont limitées aux patients au stade précoce en cas de mutation V30M⁷.

Aux Etats-Unis et dans certains pays européens (Italie et Suède notamment) un anti-inflammatoire non stéroïdien, le diflunisal (AINS) est utilisé dans un usage hors AMM chez des patients d'âge, de mutations et de sévérité variées. Le diflunisal n'a pas d'AMM en France.

Dans la polyneuropathie de stade I chez les patients ayant une amylose à transthyréline héréditaire, le besoin médical est très partiellement couvert, notamment avec VYNDAQEL (tafamidis meglumine), mais il persiste un besoin à disposer de médicaments plus efficaces pour l'ensemble des patients.

Dans la polyneuropathie de stade II chez les patients ayant une amylose à transthyréline héréditaire, il existe un besoin médical non couvert, en l'absence de traitement pris en charge à ce jour.

La spécialité TEGSEDI (inotersen) est en cours d'évaluation dans ces indications, mais n'est pas prise en charge au moment de cette évaluation.

⁵ [INTERNET] Consulté le 13/11/2018 http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php

⁶ Registre « The familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry » créé en 1995 et comprenant des données à l'échelle mondiale de plus de 2 000 patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique en date du 31 décembre 2017. www.fapwtr.org.

⁷ HAS. Avis de la Commission de Transparence du 11 avril 2012 pour VYNDAQEL

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments indiqués dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

NOM	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
VYNDAQEL (tafamidis meglumine) Pfizer	VYNDAQEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique.	11/04/2012	Modéré	VYNDAQEL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge des patients adultes ayant une amylose à transthyrétine (TTR) compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse. La Commission considère que VYNDAQEL peut, au stade précoce de la maladie, ralentir le déficit neurologique périphérique chez les patients ayant une polyneuropathie symptomatique. Cet effet apparaît néanmoins de taille modeste et reste à confirmer.	Oui
TEGSEDI (inotersen) Akcea	TEGSEDI est indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stades 1 ou 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire			Evaluation en cours	

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La transplantation hépatique⁵ est une option thérapeutique, pour les formes à début précoce (< 50 ans) avec mutation V30M. Les patients doivent avoir une survie à 5 ans estimée inférieure à 50 % pour en bénéficier. Les facteurs pronostiques de moins bonne réponse à la transplantation hépatique sont les formes à début tardif (> 50 ans), la prise en charge à un stade avancé de la maladie ou le mauvais état nutritionnel des patients^{2,6}.

► Conclusion

A la date de réalisation de l'étude, le comparateur cliniquement pertinent d'ONPATTRO (patisiran) était VYNDAQEL (tafamidis) uniquement dans la polyneuropathie de stade I. Il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent dans la polyneuropathie de stade II.

Aujourd'hui, les comparateurs cliniquement pertinents d'ONPATTRO sont VYNDAQEL dans la polyneuropathie de stade I et TEGSEDI (inotersen) dans la polyneuropathie de stade I et II. Compte tenu d'un développement concomitant de TEGSEDI et d'ONPATTRO, on ne dispose pas de donnée comparative entre ces médicaments.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, ONPATTRO est pris en charge en Allemagne et aux Etats-Unis.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Populations
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM européenne
Autres pays européens	01/10/2018	Evaluation en cours
Etats-Unis	Oui 10/08/2018	Indication de l'AMM : « To treat the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adult patients »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les données issues :

- de l'étude de phase III ALN-TTR02-004 (APOLLO), étude de supériorité en double aveugle, ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du patisiran par rapport au placebo,
- de l'étude de phase II en double aveugle ALN-TTR02-002 et de sa phase de suivi en ouvert ALN-TTR02-003, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance du patisiran selon les doses,
- de l'analyse intermédiaire de l'étude de suivi ALN-TTR02-006 en ouvert, ayant inclus les patients des études ALN-TTR02-003 et 004.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase III ALN-TTR02-004 (APOLLO)

8.1.1.1 Méthodes de l'étude ALN-TTR02-004

	Etude de phase III ALN-TTR02-004 (APOLLO)
Objectif principal	Déterminer l'efficacité du patisiran en évaluant la différence entre ce dernier et un placebo en termes de variation du score mNIS+7 ⁸ (<i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>) à 18 mois.
Dates et lieux	Décembre 2013 à aout 2017. 44 centres dans 19 pays dont environ 19 % aux Etats-Unis et 34 % en Europe (16 % en France).

⁸ mNIS+7 : Modified Neuropathy Impairment Score +7 : échelle de l'atteinte neurologique sur 304 points (un score élevé indique une atteinte neurologique importante) évaluant les 5 composants suivants :

- NIS-W (Weakness) sur 192 points évaluant la force motrice des membres supérieurs, inférieurs, et des nerfs crâniens,
- NIS-R (Reflexes) sur 20 points évaluant les réflexes de 5 muscles (biceps et triceps brachiaux, muscle brachioradial, quadriceps et biceps suraux),
- Somme des tests de la conduction nerveuse (nerfs sensitifs sural, ulnaire et fonction motrice des nerfs tibial, ulnaire et fibulaire), entre 0 et 2 points pour chaque site aboutissant à un score maximal de 10 points,
- QST score (quantitative sensory testing) : sensibilité à la pression et à la douleur/chaleur par zone corporelle, score sur 80 points,
- Score en fonction du test de la tension artérielle orthostatique, sur 2 points (système nerveux autonome).

Le mNIS+7 correspond à l'agrégation du score clinique validé NIS (composé des 4 sous scores : NIS-W, NIS-C (nerfs crâniens), NIS-R et NIS-S (Sensation, de 0 à 32 points) et d'indices neurophysiologiques ajoutés « m+7 » (test du système nerveux autonome, de conduction nerveuse des membres supérieurs et inférieurs et QST score). Le mNIS+7 est un score composé de 8 sous domaines, dont 4 correspondent à une évaluation clinique et 4 à une évaluation neurophysiologique. Une forte valeur traduit une forte atteinte polyneuropathique.

Etude de phase III ALN-TTR02-004 (APOLLO)	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age de 18 à 85 ans, - Amylose héréditaire à transthyrétine avec mutation TTR documentée - Score NIS (Neuropathy Impairment Score)⁹ compris entre 5 et 130, - Score PND¹⁰ (Peripheral Neuropathy Disability) ≤ 3b - Score de performance Karnofsky¹¹ ≥ 60 % - Somme des tests de la conduction nerveuse (nerfs sensitifs sural, ulnaire, et fonction motrice des nerfs tibial, ulnaire et fibulaire) ≥ 2 points sur 10 - Paramètres biologiques : <ul style="list-style-type: none"> • ALAT ou ASAT ≤ 2,5 fois la limite supérieure normale, • Bilirubine dans les limites de la normale, • INR (International Normalized Ratio) ≤ 2.0, • Plaquettes ≥ 50 000 cell/mm³, • Polynucléaires neutrophiles ≥ 1500 cell/mm³, • Créatinine sérique ≤ 2 fois la limite supérieure de la normale.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de transplantation hépatique ou transplantation hépatique planifiée, - Antécédent connu d'abus d'alcool dans les deux années précédentes ou consommation quotidienne d'alcool - Autre cause de neuropathie sensitivomotrice ou autonome (maladie auto-immune, gammopathie monoclonale), - Amylose primaire ou leptoméningée, - Diabète de type I ou antécédent de diabète de type II de 5 ans ou plus, - diagnostic d'une insuffisance cardiaque de stade >2 selon la classification de la NYHA (New York Heart Association), - Antécédent de syndrome coronarien aigu au cours des 3 derniers mois, - Arythmie cardiaque ou d'une angine de poitrine instable, - Tumeurs au cours des deux années précédentes à l'exception du carcinome cellulaire basal ou squameux ou du carcinome du col utérin in situ et traité avec succès - Hypo- ou hyperthyroïdie non traitée, - Taux de vitamine B12 en dessous de la limite inférieure à la normale, - Infection VIH ou hépatite virale Bou C active, - Infection active nécessitant un traitement antiviral systémique ou une thérapie antimicrobienne non terminée au premier jour de l'étude - Traitement en cours par tafamidis, doxycycline, ou acide tauroursodésoxycholique (sevrage ≥ 14 jours avant l'inclusion le cas échéant), - Traitement en cours par diflunisal (sevrage ≥ 3 jours avant l'inclusion le cas échéant), - Espérance de vie < 2 ans selon l'investigateur.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés selon un schéma 2 :1 dans les groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patisiran à la dose de 0,3 mg/kg en IV toutes les trois semaines - placebo en IV toutes les trois semaines <p>Au moins 60 minutes avant chaque dose de traitement, les patients recevaient une prémédication à base de dexaméthasone IV, paracétamol oral et antihistaminiques H1 et H2 dans l'objectif de réduire les effets indésirables liés à l'injection et identifiés dans l'étude de phase II (ALN-TTR02-003).</p> <p>Les stabilisateurs du tétramère (tafamidis ou diflunisal) n'étaient pas autorisés, sauf en cas de progression rapide de la maladie évaluée à 9 mois (augmentation du mNIS+7 ≥ 24 points et du stade de polyneuropathie). Dans ce cas, les traitements de l'étude (patisiran et placebo) étaient arrêtés.</p> <p>La randomisation était stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le score NIS (5 à 49 et 50 à 130), - manifestation précoce de la mutation V30M (<50 ans) d'une part et les autres mutations d'autre part (incluant les manifestations tardives des mutations V30M), - l'utilisation ou non d'un stabilisateur du tétramère (tafamidis ou diflunisal)

⁹ NIS : Neuropathy Impairment Score : échelle de l'atteinte neurologique, dont le résultat est compris entre 0 (absence d'invalidité) et 244 points (invalidité majeure). Initialement développé chez les patients diabétiques, il comprend l'évaluation de 4 domaines : nerfs crâniens (NIS-C), force musculaire (NIS-W), les sensations physiques (NIS-S) et les réflexes tendineux (NIS-R).

¹⁰ Score d'invalidité liée à la polyneuropathie de 0 (pas de symptôme) à 4 (confiné dans un fauteuil roulant). Score 3b = patient marchant à l'aide de deux cannes.

¹¹ L'indice de Karnofsky est un indice mesurant la capacité d'une personne à effectuer ses actes habituels. Un score de 60 % indique qu'une assistance est ponctuellement nécessaire mais que le patient peut prendre en charge la plupart de ses besoins. Un score de 100 % correspond à la capacité de mener une activité normale, sans aide.

Etude de phase III ALN-TTR02-004 (APOLLO)	
Critère de jugement principal	Variation du score mNIS+7 à 18 mois⁸
Parmi les critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires intégrés dans l'analyse hiérarchisée : <ul style="list-style-type: none"> - Variation du score du Norfolk QOL-DN questionnaire¹² - Variation du score NIS-W⁸ - Variation du score R-ODS¹³ - Variation de la vitesse de marche au test de marche de 10 mètres - Variation de l'IMC modifié [Indice de Masse Corporelle x taux d'albumine sérique] - Variation du score COMPASS-31¹⁴ Critères de jugement non présentés de par leur nature exploratoire : <ul style="list-style-type: none"> - modification du stade de la polyneuropathie - pourcentage de patients avec progression rapide de la maladie à 9 mois - fonction cardiaque : critères biologiques (dont NT-proBNP) et critères échographiques évalués dans une sous-population de patients avec épaisseur de la paroi du ventricule gauche $\geq 1,3$ cm
Evaluation des critères présentés	En double aveugle
Calcul du nombre de patients nécessaires	Un total de 154 patients sont nécessaires pour montrer une différence entre le groupe patisiran et le groupe placebo de 8,95 points (37,5%) en termes de variation moyenne du score mNIS+7 à 18 mois (critère de jugement principal) avec une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 5% en faisant l'hypothèse d'une variation moyenne du score mNIS+7 après 18 mois de 24 ± 16 points dans le groupe placebo (se basant sur les données décrivant l'histoire naturelle de la maladie).
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse du critère de jugement principal (risque α bilatérale : 0,05) par modèle de mesures répétées à effets mixtes puis analyses de sensibilité (population en ITT modifiée) - Analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaires (risque α bilatéral pour chaque test : 0,05) : <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du score du Norfolk QOL-DN questionnaire 2. Variation du score NIS-W 3. Variation du score R-ODS 4. Variation de la vitesse de marche au test de marche de 10 mètres 5. Variation de l'IMC modifié 6. Variation du score COMPASS-31 - Analyses en sous-groupe préspecifiées, notamment selon le NIS (inférieur à 50 ou non), le génotype (mutation V30M ou autre), utilisation d'un traitement antérieur stabilisateur du tétramère ou non, stade de polyneuropathie (1, 2 ou 3)

8.1.1.2 Résultats de l'étude ALN-TTR02-004

► Exposition au traitement

Au total, 225 patients, dont 77 dans le groupe placebo et 148 dans le groupe patisiran, ont été randomisés et traités.

Le nombre de patients sortis de l'étude a été de 22/77 (28,6 %) dans le groupe placebo et 10/148 (6,8 %) dans le groupe patisiran. Le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement a été de 29/77 (37,7 %) patients dans le groupe placebo et 11/148 (7,4 %) dans le groupe patisiran.

¹² Norfolk QoL-DN questionnaire : auto-questionnaire destiné à évaluer les caractéristiques de la neuropathie diabétique. Il comprend 35 items dans 5 domaines : fonctionnement physique, activités de routine de la vie quotidienne, symptômes (au niveau des pieds, mains, jambes et bras), fonctions sensorielles (douleur et perception de la chaleur) et système nerveux autonome (impact sur l'orthostatisme, le tractus gastro-intestinal et génito-urinaire). Le score total va de -4 à 136, une diminution du score est associée à une amélioration de la qualité de vie.

¹³ Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) : auto-questionnaire sur le niveau d'invalidité dont le score total va de 0 (grande invalidité) à 48 (pas d'invalidité).

¹⁴ Patient-Reported Autonomic Neuropathy Symptoms (COMPASS-31) : auto-questionnaire évaluant l'évolution de l'atteinte du système nerveux autonome, via 31 questions sur les 6 domaines suivants : l'intolérance orthostatique, la vasomotricité, les neurones sécréto-moteurs, les symptômes gastro-intestinaux, les symptômes vésicaux et le réflexe photomoteur.

Les principaux motifs de sortie d'étude ont été :

- dans le groupe placebo, le retrait du consentement (n=11/77; 14,3 %), la survenue d'un événement indésirable (n=6/77 ; 7,8 %) suivi du décès (n=4/77 ; 5,2 %) ;
- dans le groupe patisiran, le décès (n=6/148 ; 4,1 %) et la survenue d'un événement indésirable (2/148 ; 1,4 %).

► **Caractéristiques des patients**

Les caractéristiques suivantes des patients étaient similaires entre les groupes :

- l'âge médian des patients était de 62 ans (min-max : 24-83) ;
- le pourcentage de femmes de 25,8 % (58/225) ;
- le diagnostic d'amylose héréditaire à transthyrétine avait été posé depuis environ 1,4 an en médiane (0-21).
- le pourcentage de patients avec polyneuropathie de stade 1 était de 46,2 % (104/225), et avec polyneuropathie de stade 2 de 53,3 % (120/225) ;
- le score PND, évaluant l'invalidité liée à la polyneuropathie était de 1 (légère perturbation mais capacité à marcher) pour 24,9 % des patients, de 2 pour 29,3 % des patients (trouble de la capacité à marcher mais sans besoin d'appui), de 3a ou 3b pour respectivement 28,0 et 17,3 % des patients (marche à l'aide d'une ou deux cannes) ;
- un traitement antérieur par stabilisateur de tétramère était déclaré par 52,9 % (119/225) des patients dont 32,9 % traités par tafamidis et 20,0 % par diflunisal.

La répartition des caractéristiques de la maladie suivantes suggère une possible hétérogénéité entre les groupes :

- le score mNIS+7 médian à l'inclusion était de 71,5 points dans le groupe placebo (min-max : 11,0-153,5) et de 76,9 (8,0-165,0) dans le groupe patisiran ;
- le score NIS médian était respectivement de 53,88 (7,0-125,5) et de 57,88 (6,0-141,6) ;
- une mutation V30M avait été retrouvée chez 51,9 % (40/77) des patients du groupe placebo et 37,8 % (56/148) du groupe patisiran ; l'apparition précoce de la mutation V30M était survenue chez 13 % (10/77) et 8,8 % (13/148) des patients respectivement.
- le pourcentage de patients défini comme appartenant à la sous-population cardiaque (épaisseur de la paroi du ventricule gauche \geq 1,3 cm) était de 46,8 % (36/77) dans le groupe placebo et de 60,8 % (90/148) dans le groupe patisiran ; le pourcentage de patients avec symptômes cardiaques de stade 1 de la classification NYHA était respectivement de 51,9 % (40/77) et de 47,3 % (70/148), et de stade 2 de 46,8 % (36/77) et 52,0 % (77/148).

► **Critères de jugement principal**

Les résultats de l'analyse du critère de jugement principal montrent la supériorité du patisiran, sur la population en ITT modifiée, par rapport au placebo à 18 mois avec une différence moyenne de score mNIS+7 de -34 points entre les groupes, (voir Tableau 1) avec une amélioration de 6 points du score dans le groupe patisiran et une dégradation de 28 points dans le groupe placebo, sur la base d'une échelle de 304 points.

L'observation de la variation des 5 composants du score mNIS+7 individuellement montre, à titre descriptif :

- une différence intergroupe moyenne de -17,9 points (\pm 2,3) sur le score NIS-W (score de faiblesse musculaire, sur une échelle de 192 points) utilisé comme critère de jugement secondaire (voir infra), avec une stabilisation du score dans le groupe patisiran ;
- une différence intergroupe moyenne de -0,5 points (\pm 0,4) sur le score NIS-R (score de réflexes ostéo-tendineux, sur une échelle de 20 points), avec une stabilisation du score dans le groupe patisiran ;
- une différence intergroupe moyenne de -13,1 points (\pm 1,7) sur le score QST (score de sensibilité, sur une échelle de 80 points), avec une amélioration du score de - 6 points dans le groupe patisiran par rapport à l'inclusion ;
- une différence intergroupe moyenne de -1,0 point (\pm 0,2) sur le score de conduction nerveuse (sur une échelle de 10 points), avec une stabilisation du score dans le groupe patisiran ;

- une différence intergroupe moyenne de -0,3 point ($\pm 0,1$) sur le score d'hypotension orthostatique (sur une échelle de 2 points), avec une amélioration du score dans le groupe patisiran de -0,2 points par rapport à l'inclusion.

Il est à noter qu'une amélioration de ce score a été observée pour 56,1 % des patients du groupe patisiran contre 3,9 % des patients du groupe placebo.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

L'analyse hiérarchisée des critères de jugements secondaires montrent la supériorité du patisiran sur l'ensemble de ces critères par rapport au placebo à 18 mois (voir Tableau 1), avec :

- une différence moyenne de score Norfolk-QOL-DN (auto-questionnaire de qualité de vie), de -21 points entre les groupes, sur une échelle de 136 points ;
- une différence moyenne de score NIS-W (faiblesse musculaire) de -18 points entre les groupes, sur une échelle de 192 points ; à noter qu'il s'agit d'une composante du critère de jugement principal, le score mNIS+7 ;
- une différence moyenne de score R-ODS (auto-questionnaire sur l'invalidité) de 9 points entre les groupes, sur une échelle de 48 points ;
- une différence moyenne de 0,3 m/s au test de vitesse de marche de 10 mètres ;
- une différence moyenne de 116 kg/m² *g/L sur le produit de l'IMC par le taux d'albumine sérique (critère sur l'état nutritionnel des patients) ;
- une différence moyenne de score COMPASS-31 (auto-questionnaire sur l'atteinte du système nerveux autonome) de -8 points entre les groupes sur une échelle de 100 points.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur la population per protocole pour le critère de jugement principal, la variation du score mNIS+7, et le critère de jugement secondaire de variation du score Norfolk-QOL-DN, cette population comprenant 64/77 patients dans le groupe placebo (83,1%) et 139/148 patients dans le groupe patisiran (93,9 %). Des résultats similaires à ceux de l'analyse sur population ITT modifiée ont été retrouvés.

Tableau 1. Résultats de l'étude APOLLO sur les critères de jugement principal et secondaires (population ITT modifiée)

	Placebo N=77	Patisiran N=148	Différence intergroupe : Patisiran-placebo
Critère de jugement principal			
Score mNIS+7 (de 0 à 304 points)			
Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type)	74,6 (37,0)	80,9 (41,5)	
Valeur à 18 mois moyenne (écart-type)	101,1 (54,5)	75,1 (43,2)	
Variation à 18 mois Moyenne des moindres carrés (e-t)	28,0 (2,6)	-6,0 (1,7)	-34,0
IC 95 %			[-39,9 ; -28,1]
p-value			<0,001
Critères de jugement secondaires hiérarchisés			
Score du Norfolk QOL-DN (de 4 à 136 points)			
Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type)	55,5 (24,3)	59,6 (28,2)	
Valeur à 18 mois moyenne (écart-type)	71,7 (29,3)	55,4 (30,6)	
Variation à 18 mois Moyenne des moindres carrés (e-t)	14,4 (2,7)	-6,7 (1,8)	-21,1
IC 95 %			[-27,2 ; -15,0]
p-value			<0,001
Score NIS-Weakness (de 0 à 192 points)			
Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type)	29,0 (23,0)	32,7 (25,2)	

	Placebo N=77	Patisiran N=148	Différence intergroupe : Patisiran-placebo
Valeur à 18 mois moyenne (écart-type) Variation à 18 mois Moyenne des moindres carrés (e-t) IC 95 % p-value	46,3 (31,8) 17,9 (2,0)	33,7 (28,3) 0,1 (1,3)	-17,9 [-22,3; -13,4] <0,001
Score R-ODS (de 0 à 48 points) Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type) Valeur à 18 mois moyenne (écart-type) Variation à 18 mois Moyenne des moindres carrés (e-t) IC 95 % p-value	29,8 (10,8) 21,0 (13,4) -8,9 (0,9)	29,7 (11,5) 29,5 (12,7) 0,0 (0,6)	9,0 [7,0;10,9] <0,001
Vitesse au test de marche de 10 m (m/s) Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type) Valeur à 18 mois moyenne (écart-type) Variation à 18 mois Moyenne des moindres carrés (e-t) IC 95 % p-value	0,8 (0,3) 0,6 (0,4) -0,2 (0,0)	0,8 (0,4) 0,8 (0,5) 0,1 (0,0)	0,3 [0,2;0,4] <0,001
Indice de masse corporelle modifié (kg/m²Xg/L) Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type) Valeur à 18 mois moyenne (écart-type) Variation à 18 mois Moyenne des moindres carrés (e-t) IC 95 % p-value	989,9 (214,2) 892,7 (221,1) -119,4	969,7 (210,5) 975,4 (228,6) -3,7	115,7 [82,4;149,0] <0,001
Score COMPASS-31 (de 0 à 100 points) Valeur à l'inclusion moyenne (écart-type) Valeur à 18 mois moyenne (écart-type) Variation à 18 mois Moyenne des moindres carrés (e-t) IC 95 % p-value	30,3 (16,4) 33,1 (17,6) 2,2 (1,9)	30,6 (17,6) 25,6 (17,1) -5,3 (1,3)	-7,5 [-11,9;-3,2] <0,001

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Etude de phase II ALN-TTR02-002 et son étude de suivi ALN-TTR02-003

L'étude de phase II ALN-TTR02-002 est une étude en ouvert, avec pour objectif principal d'évaluer la tolérance du patisiran selon les doses sur 28 jours.

Dans cette étude, 29 patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine, dont 9 femmes (31 %), ont été inclus. L'âge moyen des patients était de 55,6 ans ($\pm 15,6$) et 22 avaient une mutation V30M (75,9 %).

Ces 29 patients ont été répartis en 6 groupes de schéma de traitement par patisiran différents. Parmi eux, 12 ont reçu, après escalade de dose, le schéma posologique de 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de patisiran administré toutes les trois semaines, dont 9 avec prémédication, ce qui correspond au schéma posologique de l'AMM. Trois de ces 12 patients étaient des femmes et 9 avaient la mutation V30M.

Dix patients sur les 12 patients traités selon l'AMM ont rapporté au moins un événement indésirable ; cet événement a été imputé au traitement pour 5 d'entre eux, dont un événement grave. Il s'agissait en majorité d'un trouble général ou associé au site d'administration (n=4), notamment de la fièvre (n=3) ou une fatigue (n=2).

Quatre des 12 patients ont rapporté au moins un événement indésirable imputé au traitement dont des troubles gastro-intestinaux (n=2, parmi bouche sèche, dysphagie, nausées, vomissements) et des troubles généraux (n=2, parmi asthénie et fièvre).

Un patient a rapporté quatre événements indésirables graves dont 2 effets indésirables gastro-intestinaux liés au traitement, et survenus le jour de l'administration de patisiran.

Vingt-sept patients ayant terminé l'étude de phase II ont été inclus dans l'étude de suivi ALN-TTR02-003 et devaient être traités par patisiran selon le schéma posologique de l'AMM. Au total, les patients ont reçu en médiane 35 fois du patisiran (min-max : 27-36), sur une durée médiane de traitement 25 mois (min-max : 19-25). Vingt-cinq patients ont terminé l'étude.

Sur les 27 patients inclus, 26 ont rapporté au moins un événement indésirable, qui était considéré comme lié au traitement pour 16 patients (59,3 %) ; il s'agissait de réaction liée à la perfusion ou de rougeur pour 6 patients, de diarrhées pour 3 patients. Aucun de ces événements liés au patisiran n'a été considéré comme grave.

Deux patients sont décédés (cancer gastro-oesophagien et infarctus du myocarde)

8.2.1.2 Etude de phase III ALN-TTR02-004 (APOLLO)

Dans l'étude de phase III ALN-TTR02-004, 148 patients ont reçu au moins une dose de patisiran 0,3 mg/kg toutes les trois semaines, et 77 au moins une dose de placebo.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 18,6 mois dans les deux groupes. Sur les 27 doses prévues au protocole, au moins 25 doses ont été administrées à 89,2 % des patients du groupe patisiran et à 59,7 % des patients du groupe placebo.

La majorité des patients ont rapporté un événement indésirable, à savoir 96,6 % des patients du groupe patisiran et 97,4 % des patients du groupe placebo. Ces événements indésirables étaient graves pour respectivement 36,5 % et 40,3 % des patients de chacun des groupes, avec notamment une diarrhée pour 5,4 % et 1,3 % respectivement.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable lié au traitement a été de 49,3 % dans le groupe patisiran et de 39,0 % dans le groupe placebo. Parmi ces événements liés au traitement, il est notable que 18,9 % (n=28/144) des patients du groupe patisiran et 9,1 % (n=7/78) des patients du groupe placebo ont déclaré une réaction liée à la perfusion. Les événements les plus fréquents, sans différence notable avec le groupe placebo, ont été : asthénie et diarrhée (4,1 % chacun), vertige, érythème, sensation de chaleur, nausée, infection urinaire et vomissement (2 % chacun).

Environ 2,7 % de patients ont rapporté un événement indésirable grave (EIG) lié au traitement dans le groupe patisiran, et aucun dans le groupe placebo. Les événements indésirables graves liés au patisiran ont été une surdité unilatérale, une aggravation d'une diarrhée, et deux événements indésirables provenant d'un mécanisme d'extravasation du produit (thrombophlébite superficielle et dermatite post-perfusion).

L'événement indésirable a été responsable d'un arrêt du traitement pour 4,7 % des patients du groupe patisiran, sans que ces événements n'aient été imputés au traitement, contre 14,3 % des patients du groupe placebo.

Treize patients sont décédés durant l'étude, dont 7 dans le groupe patisiran (4,7 %) et 6 dans le groupe placebo (7,8 %). Les 7 décès dans le groupe patisiran et 3 des 6 décès dans le groupe placebo était d'origine cardiovasculaire, chez des patients ayant un antécédent d'amylose cardiaque.

8.2.1.3 Etude de suivi ALN-TTR02-006

L'étude ALN-TTR02-006 est une étude de suivi en ouvert, non comparative, des patients ayant terminé l'étude de suivi de la phase II ALN-TTR02-003 (pour les patients traités à la dose de l'AMM) et l'étude de phase III ALN-TTR02-004 (APOLLO).

L'objectif de cette étude était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du patisiran à long terme, sans hiérarchisation des critères de jugement.

Les données présentées proviennent d'une analyse intermédiaire descriptive des résultats à partir des données disponibles au 14 juillet 2017.

A cette date, 169 patients sur 225 inclus avaient terminé l'étude de phase III ALN-TTR02-004 et avaient été traités pendant 18 mois en aveugle, par placebo (n=43/77) ou par patisiran (n=116/148)¹⁵. Ce chiffre était de 25 sur les 29 patients inclus dans l'étude de suivi de la phase II ALN-TTR02-003 et ayant été traités par patisiran à doses variables en ouvert pendant 24 mois.

Au total, 188 patients ont été inclus dans cette étude de suivi, dont 43 patients antérieurement traités par placebo et 120 patients par patisiran dans l'étude de phase III, ainsi que 25 patients antérieurement traités par patisiran à dose variable (dont 12 à dose recommandée) au cours de l'étude de phase II. Il est à noter que les caractéristiques des patients différaient entre les deux études, et pour certaines caractéristiques, entre les groupes de l'étude de phase III (voir « 8.1.1.1 Méthodes de l'étude de phase III » et « 8.2.1.1 Etude de phase II ALN-TTR02-002 et son étude de suivi ALN-TTR02-003 »).

Compte tenu du faible nombre de données disponibles à 52 semaines sur les critères d'efficacité (pour 34 % des patients ou moins), seules les données de tolérance sont pertinentes et sont présentées.

Sur les 188 patients inclus dans l'étude de suivi, 183 ont reçu au moins une dose de patisiran à la date de l'analyse. Le pourcentage de sortie d'étude était de 5,9 % (n=11/183 dont 5 décès).

La durée d'exposition médiane au patisiran a été la suivante selon les traitements antérieurs :

- 5,4 mois pour les patients antérieurement traités par placebo (min-max : 0,7-19,4) ;
- 7,3 mois supplémentaires pour les patients antérieurement traités par patisiran pendant 18 mois (min-max : 0,7-24,6), soit environ 2,1 ans de traitement par patisiran au total ;
- 16,6 mois supplémentaires pour les patients qui avaient été traités pendant 24 mois par patisiran à doses variables (min-max : 8,6-20,1), soit au total environ 3,4 ans de traitement par patisiran (à doses variables puis à doses recommandées).

Sur ces durées d'exposition, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable a été de 78,3 %.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable lié au traitement a été de 20,7 %. Il est notable que ce pourcentage a été plus élevé dans le groupe de patients antérieurement traités par placebo et non par patisiran (voir Tableau 2).

Parmi l'ensemble des événements indésirables graves rapportés, un seul a été considéré comme lié au traitement, chez un patient provenant du groupe anciennement traité par placebo : il s'agissait d'une phlébite secondaire à une extravasation sanguine avec cellulite et hypotension artérielle.

¹⁵ L'étude de phase III ALN-TTR02-004 a pris fin en août 2017 ; 55 patients des 77 du groupe placebo et 138 patients des 148 du groupe patisiran ont terminé l'étude.

Tableau 2. Répartition des événements indésirables dans l'étude ALN-TTR02-006 par groupe de traitement antérieur.

Traitements antérieurs	Placebo (étude phase III) N=43	Patisiran (étude phase III) N=116	Patisiran (étude de dose phase II) N=25	Total N=184
Patients avec au moins un EI, n (%)	34 (79,1)	85 (73,3)	25 (100,0)	144 (78,3)
Diarrhée	8 (18,6)	10 (8,6)	1 (4,0)	19 (10,3)
Réaction liée à la perfusion	11 (25,6)	6 (5,2)	2 (8,0)	19 (10,3)
Œdème périphérique	11 (25,6)	4 (3,4)	4 (16,0)	19 (10,3)
Patients avec au moins un EI lié au traitement, n (%)	20 (46,5)	14 (12,1)	4 (16,0)	38 (20,7)
Patients avec au moins un EI grave, n (%)	13 (30,2)	25 (21,6)	4 (16,0)	42 (22,8)
Patients avec au moins un EI grave lié au traitement, n (%)	1 (2,3)	0	0	1 (0,5)
Patients avec au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du patisiran, n (%)	5 (11,6)	6 (5,2)	0	11 (6,0)
Décès, n (%)	4 (9,3)	2 (1,7)	0	6 (3,3)

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

Les risques suivis dans le cadre du PGR qui accompagne l'AMM sont les suivants (Version du 25 juillet 2018) :

- Risques importants identifiés : réactions liées à la perfusion ;
- Risques potentiels identifiés : conséquences de la carence en vitamine A potentiellement induite, hypersensibilité sévère, troubles hépatiques
- Informations importantes manquantes : Utilisation en cas d'atteinte hépatique modérée à sévère ou d'atteinte rénale sévère à terminale, données de tolérance à long terme (> 3 ans), utilisation en cas d'antécédent de greffe hépatique et au cours de la grossesse et de l'allaitement.

8.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables référencés dans le RCP, rapportés lors des essais cliniques, sont les suivants, par fréquence :

- très fréquents ($\geq 10\%$) : œdème périphérique, réactions liées à la perfusion (parmi douleurs articulaires, cervicales, dorsales abdominales, musculo-squelettiques, bouffées vasomotrices, nausées, dyspnée ou toux, gênes ou douleurs thoraciques, céphalées, éruption cutanée, frissons, étourdissements, fatigue, accélération de la fréquence cardiaque ou palpitations, hypo- ou hypertension artérielle, œdème facial, notamment) ;
- fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : sinusite, rhinite, vertiges, dyspnée, dyspepsie, érythème, arthralgie, spasmes musculaires ;
- peu fréquents ($>0,1\%$, $< 1\%$) : extravasation (s'est manifesté dans les études par une phlébite ou thrombophlébite, un gonflement au site d'injection, une dermatite, une cellulite, un érythème ou une sensation de brûlure au site d'injection).

08.3 Données de qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude de phase III APOLLO via l'échelle NORFOLK-QoL-DN dont la variation à 18 mois était un critère de jugement secondaire hiérarchisé (voir rubrique « 8.1.1.2 Résultats de l'étude ALN-TTR02-004 »).

08.4 Données d'utilisation

Une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM en date du 21 juin 2018 (entrée en vigueur le 22 août 2018), ainsi que des ATU nominatives à partir de février 2018. A la date du 3 décembre 2018, date de fin de l'ATU de cohorte, 65 patients étaient traités par patisiran dans le cadre des ATU.

Trois-quarts des patients étaient des hommes et l'âge moyen était de 67 ans. A l'inclusion, 17 patients avaient une polyneuropathie de stade 1 (26 %) et 48 une polyneuropathie de stade 2 (74 %). La mutation V30M était présente chez 37 patients (57 %).

08.5 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a notamment fourni une étude de phase III dont l'objectif était d'évaluer la différence entre le patisiran et un placebo en termes de variation du score mNIS+7 (modified Neuropathy Impairment Score +7) à 18 mois, critère de jugement principal, chez des patients atteints d'amylose héréditaire à transthyréline avec polyneuropathie de stade 1 ou 2.

Le score mNIS+7 utilisé dans cette étude est un score sur 304 points évaluant la force musculaire (sous-score sur 192 points), les réflexes ostéo-tendineux, la sensibilité nerveuse (à la pression, la douleur et la chaleur), la conduction nerveuse et l'hypotension artérielle orthostatique (système nerveux autonome).

Au total, cette étude a inclus 225 patients, dont 77 dans le groupe placebo et 148 dans le groupe patisiran. Le pourcentage de patients sortis de l'étude a été de 29 % dans le groupe placebo et de 7 % dans le groupe patisiran.

Les patients inclus avaient un âge médian de 62 ans et le diagnostic d'amylose à transthyréline avait été posé depuis environ 1,4 an. Une mutation V30M avait été retrouvée chez 51,9 % (40/77) des patients du groupe placebo et 37,8 % (56/148) du groupe patisiran. Environ 46 % des patients avaient une polyneuropathie de stade 1 et 53 % une polyneuropathie de stade 2. Plus de la moitié des patients avaient déjà été traités par stabilisateur de tétramère (33 % par tafamidis et 20 % par difflunisal).

Le score mNIS+7 médian à l'inclusion était de 71,5 points dans le groupe placebo (min-max : 11,0-153,5) et de 76,9 (8,0-165,0) dans le groupe patisiran.

Le patisiran a été supérieur au placebo en termes de variation du score mNIS+7 à 18 mois (critère de jugement principal), avec une différence moyenne de score mNIS+7 de -34 points entre les groupes ; l'évolution du score dans chaque groupe montrait une amélioration de 6 points dans le groupe patisiran et une dégradation de 28 points dans le groupe placebo, sur une échelle de 304 points. L'amélioration de ce score a été observée chez 56,1 % des patients du groupe patisiran contre 3,9 % des patients du groupe placebo.

L'analyse hiérarchisée des critères de jugements secondaires a notamment montré la supériorité du patisiran par rapport au placebo sur le score Norfolk-QOL-DN (auto-questionnaire de qualité de vie sur une échelle de 136 points) avec une différence moyenne intergroupe de -21 points.

La fonction cardiaque a été évaluée par des critères biologiques et échographiques dans une sous-population de patients (avec épaisseur de la paroi du ventricule gauche $\geq 1,3$ cm), hétérogène selon les groupes (47 % des patients du groupe placebo et 61 % des patients du groupe patisiran). Ces critères d'évaluation n'étaient pas inclus dans l'analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaires. Compte tenu de cette hétérogénéité, et de l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces critères ne sont pas retenus.

En termes de tolérance, près de 97 % des patients ont rapporté un événement indésirable dans l'étude de phase III. Cet événement indésirable a été considéré comme lié au traitement pour 49 % des patients du groupes patisiran et 39 % des patients du groupe placebo. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans cette étude et dans les études

de suivi disponibles (études en ouvert) ont été une réaction liée à la perfusion (19 % des patients du groupe patisiran). Une prémédication à base de paracétamol, de corticoïdes et d'antihistaminiques H1 et H2 est préconisée afin de réduire le risque de survenue de ces réactions liées à la perfusion.

Discussion :

L'étude de phase III a conclu à une supériorité du patisiran par rapport au placebo sur la base de la variation du score mNIS+7 à 18 mois (échelle de 0 à 304 points), avec une différence intergroupe de 34 points en faveur du patisiran. La Commission salue la qualité méthodologique de l'étude, comparative, randomisée, en double aveugle, avec hiérarchisation des critères dont la qualité de vie.

Pour autant, le choix du critère de jugement principal, à savoir la variation du score mNIS+7 à 18 mois, appelle les remarques suivantes :

- le score mNIS+7 utilisé correspond au score NIS quantitativement modifié et enrichi d'autres variables, notamment neurophysiologiques ; bien que le score mNIS+7 ait été développé spécifiquement pour la polyneuropathie amyloïde et testé dans quelques études, seul le score NIS dispose d'une validation scientifique dans l'évaluation clinique des polyneuropathies ; si les données sur la fiabilité du score NIS sont jugées rassurantes par la Commission, la fiabilité des paramètres neurophysiologiques du score mNIS+7 est incertaine, pouvant conduire à une variabilité des mesures. Toutefois ces paramètres neurophysiologiques ne contribuent que modestement à l'échelle mNIS+7, et ont donc un faible impact sur le résultat obtenu.
- le seuil de significativité clinique du score mNIS+7, considérant l'addition des sous-scores de poids très variables (échelle des sous-scores allant de 2 points à 192 points), est à ce jour encore mal établi.
- le délai d'étude de 18 mois ne permet pas de connaître le maintien de l'efficacité et la tolérance du patisiran à long terme dans cette maladie.

Les résultats sur le score mNIS+7 montrent une amélioration globale du score dans le groupe patisiran (passage de 81 à 75 points sur une échelle de 304 points), en regard d'une dégradation dans le groupe placebo (passage de 75 à 101 points). L'observation de l'évolution de chaque composant du mNIS+7 montre que seule la sensibilité est améliorée dans le groupe patisiran, les autres composants, dont la force musculaire et les fonctions autonomes, étant globalement stabilisés.

Le maintien de ces résultats est à confirmer dans des études de suivi.

Les résultats de la variation du score NORFOLK-QOL-DN à 18 mois démontrent une amélioration de la qualité de vie dans le groupe patisiran (passage de 60 à 55 points sur une échelle de 136 points) en regard d'une dégradation dans le groupe placebo (passage de 56 à 71 points).

La Commission regrette que les critères d'évaluation de la fonction cardiaque aient été de nature exploratoire, considérant leur pertinence clinique dans cette maladie. En conséquence, l'effet d'ONPATTRO sur l'évolution de la fonction cardiaque est à ce jour mal démontré.

Enfin, l'impact du patisiran sur le recours à la greffe hépatique et son efficacité sur la mortalité, dans une maladie dont l'espérance de vie est fortement diminuée, n'est pas démontré.

En termes de tolérance, la survenue de réactions liées à la perfusion identifiées à l'occasion des études de phase I et II, a permis de préconiser une prémédication systématique à base de corticoïdes, paracétamol, et antihistaminiques dans l'objectif de réduire ce risque ; toutefois 20 % des patients ont eu au moins une fois cette réaction dans l'étude de phase III malgré la prémédication.

Conclusion

En conséquence, ONPATTRO (patisiran) apporte une réponse partielle au besoin médical très partiellement couvert au stade 1 et non couvert au stade 2 de la polyneuropathie chez les patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire.

08.6 Programme d'études

Une étude en ouvert du suivi de 5 ans des patients traités par patisiran issus des études ALN-TTR002-003 et APOLLO (ALN-TTR02-006) est en cours ; la fin de cette étude est prévue pour août 2022.

De plus, une étude de cohorte prospective observationnelle destinée à recueillir des données d'utilisation du patisiran dans son indication est requise suite à l'octroi de l'AMM.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la maladie comprend l'ensemble des traitements visant à réduire les symptômes de la maladie tels que les douleurs neurogènes, troubles urinaires, troubles digestifs, impuissance, hypotension orthostatique.

A ce jour, un seul médicament, visant la cause de la maladie est disponible en France, il s'agit de VYNDAQEL (tafamidis), un stabilisateur du tétramère de TTR, indiqué dans la polyneuropathie de stade I chez les patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire. Cependant, l'efficacité du tafamidis pour ralentir le déficit neurologique périphérique n'a pas été démontrée et les informations disponibles pour ce produit sont limitées aux patients au stade précoce en cas de mutation V30M¹⁶.

La transplantation hépatique⁵ est une option thérapeutique, pour les formes à début précoce (< 50 ans) avec mutation V30M. Les patients doivent avoir une survie à 5 ans estimée inférieure à 50 % pour en bénéficier. Les facteurs pronostiques de moins bonne réponse à la transplantation hépatique sont les formes à début tardif (> 50 ans), la prise en charge à un stade avancé de la maladie ou le mauvais état nutritionnel des patients^{2,6}. La transplantation hépatique vise à prévenir la formation de nouveaux dépôts amyloïdes en supprimant la principale source de TTR mutée. Des greffes rénales ou cardiaques peuvent être envisagées chez les patients les plus sévèrement atteints.

Place d'ONPATTRO dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de son efficacité démontrée sur une échelle d'invalidité de la polyneuropathie avec stabilisation ou amélioration de celle-ci à 18 mois,
- de son efficacité démontrée sur la qualité de vie,
- de son profil de tolérance acceptable à 18 mois, marqué essentiellement par la survenue de réactions liées à la perfusion,

la spécialité ONPATTRO (patisiran) est un traitement de première intention dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

La Commission regrette l'absence de donnée robuste étayant l'efficacité d'ONPATTRO sur l'amélioration de la fonction cardiaque et sur une réduction de la morbi-mortalité, alors que ces critères de jugement sont pertinents dans cette maladie dont l'espérance de vie est fortement diminuée.

Par ailleurs, la Commission précise que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues à court terme (18 mois), il persiste une incertitude sur l'efficacité et la tolérance d'ONPATTRO à moyen et long terme. Des études de suivi, en cours, demandées par l'AMM, pourront permettre de mieux appréhender le profil de tolérance et d'efficacité d'ONPATTRO. Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr>).

¹⁶ HAS. Avis de la commission de Transparence du 11 avril 2012 pour VYNDAQEL

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'amylose à transthyrétine héréditaire avec polyneuropathie de stades 1 ou 2 est une maladie rare, grave, invalidante et d'évolution fatale.
- ▶ Il s'agit d'un traitement préventif de la formation de nouveaux dépôts amyloïdes.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important avec la démonstration d'une amélioration du score mNIS+7 (critère d'invalidité de la polyneuropathie) dans le groupe patisiran, en regard d'une dégradation dans le groupe placebo, mais sans donnée sur une réduction de la morbi-mortalité, et considérant un profil de tolérance acceptable.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ La spécialité ONPATTRO (patisiran) est un traitement de première intention dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu:

- de la gravité de la maladie,
 - de sa prévalence avec 47 / 100 000 patients en Europe en 2014,
 - du besoin médical très partiellement couvert dans la polyneuropathie de stade I, et du besoin médical non couvert dans la polyneuropathie de stade II,
 - de la réponse partielle au besoin identifié avec la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, d'une amélioration du score mNIS+7 (critère d'invalidité de la polyneuropathie) dans le groupe patisiran, en regard d'une dégradation dans le groupe placebo, en l'absence de démonstration d'une réduction de la morbi-mortalité,
 - du profil de tolérance acceptable à moyen terme marqué essentiellement par un risque de survenue de réactions liées à la perfusion,
 - d'un impact favorable démontré sur la qualité de vie via l'auto-questionnaire NORFOLK-QoL-DN,
 - d'un impact potentiel sur l'organisation des soins de par l'administration d'ONPATTRO en perfusion toutes les trois semaines,
- ONPATTRO est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ONPATTRO est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration dans une étude de phase III de la supériorité du patisiran par rapport au placebo, chez des patients ayant une amylose héréditaire à transthyrétine, avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2,
- avec une quantité d'effet supplémentaire par rapport au placebo démontrée sur la variation du score mNIS+7, critère de jugement principal portant sur l'invalidité de la neuropathie, avec une amélioration de ce score pour 56 % des patients dans le groupe patisiran contre 4 % dans le groupe placebo, ce qui est considéré comme cliniquement pertinent,
- l'impact favorable du patisiran démontré sur la qualité de vie via l'auto-questionnaire NORFOLK-QoL-DN, utilisé comme critère de jugement secondaire hiérarchisé,
- le profil de tolérance considéré comme acceptable à court terme,

- le besoin médical très partiellement couvert dans la polyneuropathie de stade I, et le besoin médical non couvert dans la polyneuropathie de stade II,
la Commission considère qu'ONPATTRO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

010.3 Population cible

La population cible d'ONPATTRO correspond au nombre de patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2.

Il existe une importante hétérogénéité des données sur la prévalence de l'amylose héréditaire à transthyrétine selon les pays, et peu de données épidémiologiques fiables sur la prévalence de cette maladie en France.

Selon une publication du réseau européen ATTReuNET, en 2014, le nombre de patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire et symptomatiques était estimé à 500 en France ¹.

D'après avis d'expert, la population cible serait au maximum de 500 patients.

Conclusion

La population cible d'ONPATTRO est au maximum de 500 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Demande de données

La Commission souhaite être tenue informée des résultats des études de suivi demandées dans le cadre de l'AMM.