

Décision n°2022.0466/DC/SEM du 8 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité AMVUTTRA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 décembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité AMVUTTRA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ALNYLAM France SAS pour la spécialité AMVUTTRA, reçue le 1^{er} août 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 10 août 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 22 septembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 11 octobre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 30 novembre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament AMVUTTRA (vutrisiran), dans l'indication « Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ALNYLAM France SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que l'atteinte est multi-organe et qu'en l'absence de traitement, l'évolution est fatale avec une durée de survie des patients estimée à 7 à 12 ans après les premiers symptômes. D'après le réseau ATTReuNET, le nombre de patients diagnostiqués en France, en 2014, était d'environ 700, dont 500 symptomatiques et 200 asymptomatiques
- Dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce à savoir en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles.
- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins.

La supériorité du vutrisiran a été démontrée par rapport au groupe placebo externe issu d'une autre étude clinique, l'étude APOLLO (étude pivot du patisiran ONPATTRO), sur la variation moyenne du score mNIS+7 après 18 mois de traitement avec une différence de -28,55 points (IC95% [-34,0 ; -23,10] ; $p < 0,0001$), la supériorité du vutrisiran par rapport au groupe placebo externe a également été démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, comprenant la qualité de vie (Norfolk QOL-DN), le handicap (R-ODS) et la mobilité (10-MWT). Le vutrisiran s'administre par voie sous-cutanée tous les 3 mois, alors que le patisiran s'administre par perfusion intra-veineuse tous les 3 semaines et nécessite une prémédication préalable à son administration pour réduire le risque de réaction à la perfusion.

Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament comble un besoin médical non couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

AMVUTTRA (vutrisiran)
25 mg, solution injectable en seringue préremplie

du laboratoire ALNYLAM France SAS

dans l'indication « Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles »

Le collège considère qu'AMVUTTRA est un traitement de deuxième intention, chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO.

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 décembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****vutrisiran****AMVUTTRA 25 mg,****solution injectable en seringue préremplie****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 30 novembre 2022**

- ➔ **Amylose héréditaire à transthyrétine**
- ➔ **Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- **Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles.**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.	Conclusions de la Commission	20
6.	Recommandation de la Commission	21
7.	Informations administratives et réglementaires	22

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM d'AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie (vutisiran) dans l'indication du « *traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles* », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament AMVUTTRA (vutisiran) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) par procédure centralisée le 15 septembre 2022 dans l'indication du « *traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2* ».

L'indication sollicitée pour la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM est donc plus restreinte que l'indication de l'AMM.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription dans l'indication de l'AMM sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le vutisiran est un petit ARN interférent (pARNi) synthétique à double brin de nouvelle génération, qui cible spécifiquement l'ARNm codant la protéine transthyrétine (TTR) variante et sauvage. Sa séquence oligonucléotidique diffère de celle du patisiran (autre pARNi) et des modifications chimiques améliorent sa stabilité métabolique. Il est lié de manière covalente à un ligand contenant 3 résidus N-acétylgalactosamine (GalNAc) permettant sa délivrance rapide et spécifique aux hépatocytes. Cette nouvelle génération chimiquement modifiée améliore la stabilité hépatique et prolonge la demi-vie hépatique, permettant une augmentation de la durée d'action du pARNi interférent.

Le vutisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR hépatique, entraînant la réduction des taux de TTR sériques variantes et sauvages et permettant ainsi une réduction des dépôts amyloïdes de TTR dans les tissus affectés.

AMVUTTRA (vutisiran) fait l'objet d'autorisations d'accès compassionnels depuis le 22 avril 2022 dans l'indication « neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine, chez les patients adultes atteints de polyneuropathie au stade 1 et 2, en cas d'impossibilité d'utilisation (notamment patisiran, inotersen) ou d'échec des traitements disponibles (notamment tafamidis), après avis d'un centre de référence NNERF (Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares) ».

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles.

➔ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas de possibilité d'administration des traitements disponibles.

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose. Le traitement doit être démarré le plus tôt possible après l'apparition de la maladie afin d'empêcher le développement d'une invalidité.

Posologie

La posologie recommandée d'AMVUTTRA est de 25 mg administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois.

Une supplémentation en vitamine A à une dose d'environ, mais ne dépassant pas, 2500 UI à 3000 UI de vitamine A par jour est recommandée pour les patients traités par AMVUTTRA (voir rubrique 4.4 du RCP).

La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie évolue en polyneuropathie de stade 3 doit être prise à la discrétion du médecin en fonction de l'évaluation globale des bénéfices et des risques.

[...]

Mode d'administration

AMVUTTRA est destiné à une administration par voie sous-cutanée uniquement. AMVUTTRA doit être administré par un professionnel de la santé. [...]»

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'AMVUTTRA (vutrisiran) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

L'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR) est une maladie rare, dont la prévalence était de 1 / 106 dans le monde, 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, en 2014, était d'environ 700, dont 500 symptomatiques et 200 asymptomatiques^{1,2}.

L'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR) 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 patients². A noter que la mutation V30M est associée

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

à des manifestations plus précoces et de meilleur pronostic. Elle est retrouvée plus fréquemment chez les patients portugais.

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 végétatif, des troubles dysautonomiques sont fréquents tels que diarrhée, constipation, vomissement, impuissance, hypotension.
- au niveau cardiaque : trouble du rythme cardiaque, bloc auriculoventriculaire,
- au niveau oculaire : atteinte vitréenne.

Par ailleurs, un amaigrissement inexpliqué est souvent constaté.

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 associée⁸.

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

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 à³ :

- l'examen clinique,
- les explorations neurophysiologiques (EMG et exploration des petites fibres),
- l'anatomopathologie avec une biopsie pouvant être réalisée 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.

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

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La stratégie de prise en charge de l'amylose hATTR est décrite dans le PNDS mis à jour en 2022³.

³ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neuropathie amyloïde familiale. Centre de Référence des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques (NNERF) 2017

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

Les patients atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie nécessitent une prise en charge spécialisée avec un suivi régulier par une équipe pluridisciplinaire (comportant notamment un neurologue, un cardiologue, et un généticien). La décision de traitement doit être prise en coordination avec les centres de compétences/références des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS.

La prise en charge de l'amylose hATTR avec polyneuropathie repose actuellement sur :

- Les traitements symptomatiques des manifestations cliniques de la maladie (telles que les manifestations neurologiques, digestives, cardiaques et ophtalmologiques) ainsi que des traitements des atteintes terminales d'organe (telles que l'insuffisance cardiaque ou rénale terminale) ;
- Les traitements spécifiques anti-amyloïdes chez les patients symptomatiques.

Les traitements anti-amyloïdes visent la cause de la maladie en prévenant la formation de nouveaux dépôts de substance amyloïde. A ce jour, 3 médicaments anti-amyloïdes ont une AMM dans le traitement de l'amylose hATTR avec polyneuropathie :

- ONPATTRO (patisiran), perfusion intraveineuse : ARN interférent indiqué chez les patients atteints de polyneuropathie de stades 1 et 2. Compte tenu de son efficacité démontrée sur un critère d'invalidité de la polyneuropathie et sur la qualité de vie, la Commission de la Transparence (CT) a octroyé à ONPATTRO (patisiran) un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, et a considéré qu'il représentait un traitement de première intention⁵.
- TEGSEDI (inotersen), injection sous-cutanée : oligonucléotide antisens indiqué dans les polyneuropathies de stade 1 et 2 chez les patients atteints d'amylose hATTR. Bien que son efficacité soit démontrée sur un critère d'invalidité de la polyneuropathie, compte tenu de son profil de tolérance marqué par un risque de thrombopénie et d'atteinte rénale, la Commission a octroyé à TEGSEDI (inotersen) un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (excluant ONPATTRO (patisiran)) et a restreint sa place en deuxième intention chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO (patisiran)⁶.
- VYNDALIQ (tafamidis), voie orale : stabilisateur du tétramère indiqué chez les patients atteints uniquement de polyneuropathie de stade 1. Compte tenu de la disponibilité partielle des alternatives au moment de l'évaluation et de son faible niveau de preuve en termes d'efficacité, la Commission a octroyé à VYNDALIQ (tafamidis) un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie (excluant ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen)), et a considéré qu'il représentait une option thérapeutique dans la polyneuropathie de stade 1⁷.

La transplantation hépatique⁸ 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 < 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^{2,9}. 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 observée dans un registre mondial incluant plus de 2000 patients^{3,9}.

Malgré la transplantation, certains patients peuvent continuer de progresser dans la mesure où elle n'empêche pas la production de TTR mutée dans l'œil ou le cerveau et la production de TTR de type

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence ONPATTRO. 20 mars 2019.

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence TEGSEDI. 17 avril 2019.

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VYNDALIQ 23 octobre 2019.

⁸ [INTERNET] Consulté le 13/11/2018 http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php

⁹ 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.

sauvage chez les patients non V30M ou âgés V30M ; ce qui peut contribuer à la progression des manifestations cliniques neurologiques, oculaires et cardiaques, même après la transplantation.

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

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de AMVUTTRA (vutisiran) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés 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 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles.

4.2.2.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament 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 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à AMVUTTRA (vutisiran), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce à savoir en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

AMVUTTRA (vutisiran) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

AMVUTTRA (vutrisiran) représente une nouvelle modalité de prise en charge 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, en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles, susceptible d'apporter un changement substantiel en termes de commodité d'administration et d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après), indication pour laquelle le besoin médical est non couvert et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

La demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) dans le traitement de l'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 repose sur :

- l'étude de phase III HELIOS A, randomisée, en ouvert, en 2 groupes parallèles (un groupe patisiran et un groupe vutrisiran), multicentrique, d'une durée totale de 42 mois, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du vutrisiran en termes d'invalidité neuropathique par rapport à un groupe placebo externe issu de l'étude APOLLO (étude pivot du patisiran (ONPATTRO)).
- une analyse post-hoc de l'étude HELIOS-A, réalisée à la demande de l'EMA, pour comparer l'efficacité du vutrisiran à celle du patisiran sur des critères cliniques de morbidité et de qualité de vie.

Le laboratoire a également déposé une méta-analyse en réseau évaluant l'effet du vutrisiran par rapport au patisiran, à l'inotersen et au placebo chez des patients atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie et une comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de vutrisiran par rapport au tafamidis, qui ne sont pas présentées dans cet avis du fait de leur méthodologie.

Titre	HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT03759379
Objectif principal	Déterminer l'efficacité de vutrisiran par rapport au placebo sur les troubles neurologiques chez les patients atteints d'amylose hATTR.
Type d'étude	Etude de phase III, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles avec patisiran, comparative versus placebo externe de l'étude APOLLO (étude pivot de patisiran), multicentrique, stratifiée sur le génotype TTR et sur le score NIS à l'inclusion.
Dates	Date du 1 ^{er} patient inclus : 14 février 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse à 18 mois : 26 août 2021 Fin d'étude prévue : mai 2024 Etude menée dans 57 centres dans 22 pays (dont 4 en France ayant inclus 20 patients)
Critère d'inclusion	— Age compris entre 18 et 85 ans ; — Diagnostic d'amylose hATTR avec mutation TTR documentée ;

	- Score de déficience neurologique (NIS)¹⁰ compris entre 5 et 130 à la visite 2 ; - Score d'invalidité liée à la polyneuropathie (PND)¹¹ ≤ 3b à la visite 2 ; - Indice de performance de Karnofsky (KPS) ≥ 60 %.
Principaux critères de non-inclusion	- Greffe hépatique ou susceptible de bénéficier d'une greffe hépatique durant la période de traitement ; - Traitement antérieur anti-TTR ou participation à un essai de thérapie génique pour l'amylose hATTR - Antécédents d'autres formes d'amylose ou de signes cliniques d'amylose leptoméningée ; - Traitement par tafamidis, doxycycline ou acide tauroursodésoxycholique¹² (sevrage de 14 jours avant l'instauration du traitement) ou par diflunisal (sevrage ≥ 3 jours avant l'instauration du traitement)
Critère de jugement principal	Variation du score mNIS+ 7 ¹³ après 18 mois de traitement par rapport à l'inclusion entre le groupe vutrisiran de l'étude HELIOS A et le groupe placebo de l'étude APOLLO.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires analysés de façon hiérarchique après 18 mois : Comparant le groupe vutrisiran au groupe placebo de l'étude APOLLO : - Variation du score de qualité de vie, évaluée par le questionnaire Norfolk QOL-DN¹⁴ ; - Variation de la vitesse de marche au test de marche de 10 mètres (test 10-MWT)¹⁵ ; - Variation de l'indice de masse corporelle modifié [Indice de Masse Corporelle x taux d'albumine sérique] ; - Variation du score de handicap R-ODS¹⁶. Comparant le groupe vutrisiran au groupe patisiran de l'étude HELIOS A : - Pourcentage de réduction du taux de TTR.
Schéma de l'étude	L'étude comportait trois périodes : - Une période principale de 18 mois randomisée, au cours laquelle les patients étaient soit traités par vutrisiran soit par patisiran, avec une analyse des critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés d'efficacité à 18 mois pour l'Union Européenne. - Une période d'extension de traitement randomisée de 42 mois supplémentaires, au cours de laquelle l'ensemble des patients des groupes vutrisiran et patisiran ont été à nouveau randomisés (selon un ratio 1 :1) pour recevoir vutrisiran tous les 3 mois (dose de 25 mg) ou tous les 6

¹⁰ Le score NIS (*Neuropathy Impairment Score*), développé pour évaluer les neuropathies diabétiques, comprend une évaluation de 4 domaines : nerfs crâniens, faiblesse musculaire des membres inférieurs et supérieurs, sensations physiques et réflexes ostéotendineux. Ce score est corrélé aux stades de la polyneuropathie des patients atteints d'amylose hATTR. **Le score total est compris entre 0 (absence d'invalidité) et 244 points (invalidité majeure).**

¹¹ 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

¹² La doxycycline et l'acide tauroursodésoxycholique sont des traitements utilisés dans l'amylose dans certains pays, mais ne sont pas recommandés en pratique clinique en France.

¹³ Le score mNIS+7 (*Modified Neuropathy Impairment Score +7*) est un score modifié du NIS qui évalue l'atteinte neuropathique. Il permet, en plus, une évaluation sensorielle et une évaluation des petites fibres nerveuses chez les patients atteints de polyneuropathie. Ce score comprend l'évaluation des domaines suivants : examen physique des membres inférieurs, des membres supérieurs et des nerfs crâniens pour évaluer la force/faiblesse motrice, mesures électrophysiologiques de la fonction des fibres nerveuses petites et grosses, tests sensitifs, pression artérielle posturale. **Le score total est de 304 points : une augmentation du score correspond à une aggravation du handicap lié à la neuropathie. La différence minimale cliniquement pertinente est de 2 points.**

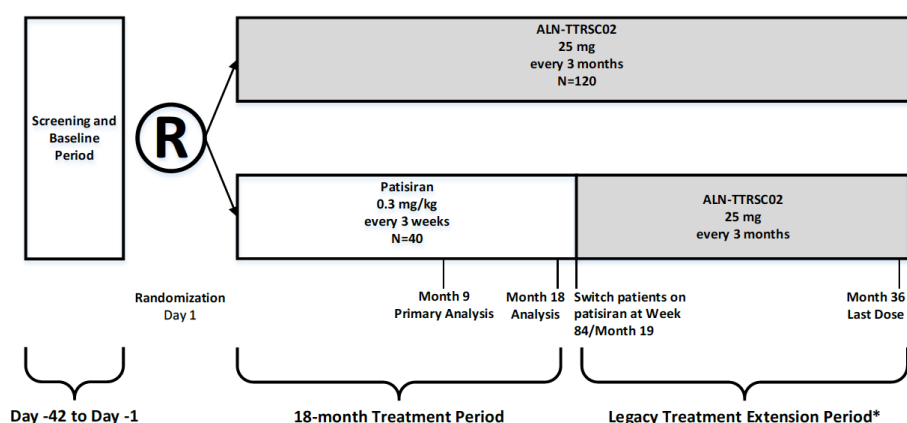
¹⁴ Le questionnaire Norfolk QOL-DN (*Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*) évalue la qualité de vie des patients atteints de neuropathie. Il est corrélé aux stades de la polyneuropathie des patients atteints d'amylose hATTR. Le questionnaire évalue 35 éléments répartis dans 5 domaines : fonction physique/neuropathie des grosses fibres nerveuses (58 points), activités quotidiennes (20 points), symptômes (32 points), neuropathie des petites fibres nerveuses (16 points) et neuropathie autonome (12 points). **Le score total est de 138 points : une augmentation du score est associée à une détérioration de la qualité de vie.**

¹⁵ Le test 10-MWT est évaluation de la capacité ambulatoire et de la vitesse de marche. Une augmentation de la vitesse de marche par rapport à l'inclusion représente une amélioration, et une diminution par rapport à l'inclusion représente une aggravation. Le 10-MWT a été évalué au début de l'étude et à 18 mois. Une augmentation de 0,1 m/s est considérée comme une amélioration cliniquement significative.

¹⁶ Le questionnaire R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*) évalue le handicap vécu par le patient. Il est composé d'une échelle pondérée linéairement de 24 éléments qui capture spécifiquement les limitations d'activité et de participation sociale chez les patients.

mois (dose de 50 mg). Les patients du groupe patisiran ont changé leur traitement par vutrisiran 3 semaines après la dernière visite à la semaine 81 (au lieu de la visite de la semaine 84 de la période d'extension initiale).

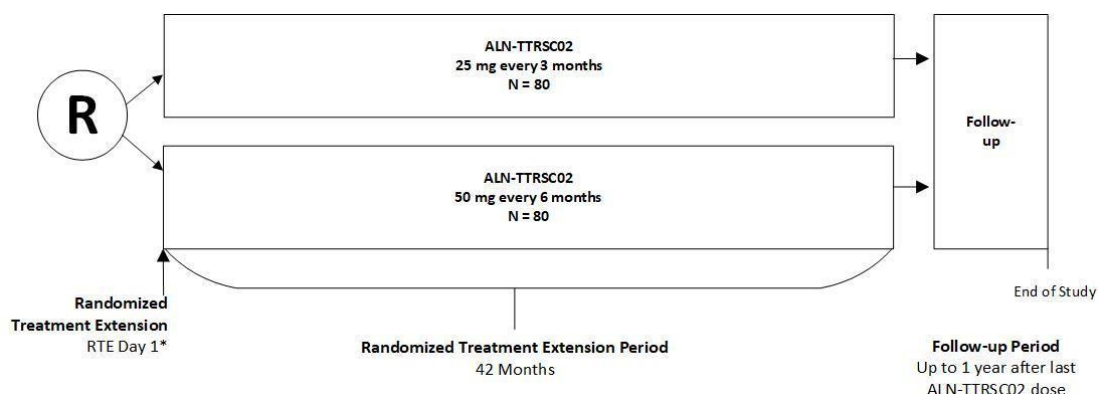
- Cette période d'extension randomisée a remplacé la période d'extension initiale (au cours de laquelle les patients devaient être traités par vutrisiran tous les 3 mois) (amendements 4 et 5 au protocole) et visait à évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacodynamie du schéma de 50 mg tous les 6 mois par rapport à 25 mg tous les 3 mois.
- Les évaluations de l'efficacité ont été réalisées au jour 1 de la randomisation, puis à 9 mois et à 18 mois.
- Une période de suivi sans traitement (jusqu'à un an supplémentaire), durant laquelle les patients ont fait l'objet d'évaluations trimestrielles de la tolérance jusqu'à ce que les taux sériques de TTR reviennent à $\geq 80\%$ de la valeur initiale (jusqu'à 1 an après la dernière dose du traitement de l'étude), ou jusqu'à ce que le patient débute un traitement d'abaissement de la TTR dans le cadre des soins cliniques, selon la première éventualité. Les patients étaient suivis pendant au minimum 3 mois.



* La période d'extension « Legacy Treatment Extension Period » de 18 mois a été remplacée par la période d'extension « Randomized Treatment Extension Period » (amendement 4). Les patients sont entrés dans cette période d'extension soit après avoir terminé la période principale de 18 mois, soit pour ceux qui étaient déjà entrés dans la période d'extension « Legacy Treatment Extension Period » lors de leur prochaine visite après la mise en œuvre du protocole Amendement 4.

Abréviations : ALN-TTRSC02=vutrisiran ; « Legacy Treatment Extension Period » : période d'extension en ouvert

Figure 1. Schéma de l'étude HELIOS-A lors de la période principale de 18 mois randomisée



Abréviations : ALN-TTRSC02=vutrisiran ; RTE=Période d'extension de traitement randomisée.

*RTE Jour 1 au lieu de la visite de la semaine 84 de l'étude de la période d'extension du traitement randomisé, ou plus tard.

Groupes de traitement

Les patients ont été randomisés (ratio 3:1) pour recevoir :

- Groupe vutrisiran : vutrisiran à la dose de 25 mg administré par voie sous-cutanée une fois tous les 3 mois ;

	Groupe patisiran : patisiran soit à la dose de 0,3 mg/kg chez les patients < 100 kg soit à la dose de 30 mg chez les patients ≥ 100 kg, administré en perfusion IV une fois toutes les 3 semaines. Tous les patients devaient recevoir une prémédication préalable à l'administration de patisiran (comprenant un corticostéroïde, du paracétamol, un antagoniste H1 et un antagoniste H2) pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion. La randomisation a été stratifiée sur le génotype TTR (V30M versus non-V30M) et sur le score NIS (< 50 versus ≥ 50) à l'inclusion.
Calcul de l'échantillon	En supposant une efficacité comparable entre le vutrisiran et le patisiran, et sur la base des hypothèses suivantes issues de l'étude APOLLO : - Variation moyenne du score mNIS+7 après 9 mois de 0 point dans le groupe vutrisiran et de 15 ±17 points dans le groupe placebo de l'étude APOLLO ; - Variation moyenne du score Norfolk-QOL-DN après 9 mois de -4 points dans le groupe vutrisiran et de 11,5 ±19,2 points dans le groupe placebo de l'étude APOLLO ; environ 160 patients devaient être inclus dans l'étude HELIOS A, avec un ratio de randomisation de 3 : 1, pour mettre en évidence la supériorité de vutrisiran par rapport au groupe placebo de l'étude APOLLO sur le score mNIS+7 (critère de jugement principal) et le score Norfolk QOL-DN (1er critère secondaire hiérarchisé), avec une puissance > 90 %, un test t bilatéral et un risque alpha de 5 %. Pour des raisons de tolérance, un échantillon de plus de 100 patients sous vutrisiran fournissait une assurance raisonnable que la véritable incidence cumulée sur un an des événements indésirables ne soit pas > 3 % si aucun événement indésirable n'était observé. Pour apparier la gravité de la maladie cardiaque à l'inclusion avec la population de l'étude APOLLO, l'étude prévoyait de ne pas recruter plus de 15 % des patients avec des valeurs à l'inclusion de NT-proBNP > 3 000 ng/L.
Méthodes d'analyse statistique	Cette étude a utilisé le groupe placebo de l'étude APOLLO (étude pivot de patisiran) comme groupe contrôle externe pour évaluer la supériorité de vutrisiran par rapport au placebo sur le critère de jugement principal et les 4 premiers critères secondaires hiérarchisés. Il était également prévu d'évaluer la non-infériorité de vutrisiran par rapport au patisiran de l'étude HELIOS A dans la procédure hiérarchique (5^{ème} critère secondaire hiérarchisé). Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon une procédure hiérarchique afin de contrôler la multiplicité des tests. En cas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, les critères secondaires étaient analysés selon un ordre prédéfini avec un risque alpha bilatéral de 0,05 : - Supériorité versus placebo sur le score Norfolk QOL-DN à 18 mois ; - Supériorité versus placebo sur le test 10-MWT à 18 mois ; - Supériorité versus placebo sur l'indice de masse corporelle modifié à 18 mois ; - Supériorité versus placebo sur le score R-ODS à 18 mois de traitement ; - Non-infériorité versus patisiran sur la réduction du taux de TTR à 18 mois. Si une comparaison était significative, le critère suivant dans la hiérarchie était testé ; si une comparaison n'était pas significative selon un risque alpha bilatéral de 0,05, les tests suivants étaient effectués avec des valeurs de p nominales. La non-infériorité de vutrisiran par rapport à patisiran était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% de la différence médiane du pourcentage de réduction du taux de TTR (vutrisiran – patisiran) était > -10%. Les analyses du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires à 18 mois ont été réalisées à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM), ajusté sur une covariable (valeur de base), des facteurs catégoriels (traitement, visite, génotype, âge au moment de l'apparition des symptômes, score NIS initial) et un terme d'interaction (groupe de traitement par visite). Pour l'évaluation du score mNIS+7 (critère de jugement principal), le score NIS initial n'était pas inclus dans le modèle comme facteur catégoriel. Une méthode de covariance non structurée était utilisée pour modéliser les erreurs intra-patient. Si le modèle ne convergait pas, les structures de covariance suivantes étaient spécifiées en séquence et la première à converger était utilisée : - Toeplitz - Autorégressif de premier ordre - Symétrie composée L'approximation de Satterthwaite était utilisée pour estimer les degrés de liberté. Populations d'analyse : - Population ITT modifiée (ITTm) : ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Cette population était utilisée pour évaluer les différents critères d'efficacité principaux et secondaires hiérarchisés.

	- Population PP : ensemble les patients de la population ITTm répondant aux critères suivants : - Réalisation de la visite d'efficacité à 18 mois dans les 3 mois suivant la fenêtre de visite prévue par le protocole, - Absence de survenue d'événement indésirable de la COVID-19 sévère ou grave rapporté avant la date de la visite du 18^{ème} mois, - Pour les patients du groupe vutrisiran : avoir reçu l'ensemble des doses prévues pendant les 72 semaines de traitement avec un retard $\leq$ 28 jours. - Population de tolérance : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.
Principaux amendements au protocole	- Amendement 2 (France) du 6 mai 2020 : suppression du critère de jugement secondaire toutes causes confondues d'hospitalisation et de décès sur 18 mois chez les patients avec une atteinte cardiaque. Ce changement a été mis en œuvre sur la base de l'examen des données de base qui suggéraient qu'une minorité de patients étaient susceptibles de répondre aux critères pré spécifiés pour la sous-population cardiaque, limitant ainsi la valeur de cette analyse. - Amendement 4 (Global) du 19 février 2021 : ajout d'une période d'extension de traitement randomisée (1 :1) par vutrisiran permettant la comparaison descriptive d'un autre schéma posologique de vutrisiran de 50 mg deux fois par an (q6M) avec le schéma de 25 mg quatre fois par an en ce qui concerne la tolérance, la pharmacodynamique, la pharmacocinétique et l'efficacité. - Amendement 5 du 14 février 2022 : allongement de la période d'extension de traitement randomisée de 18 mois à 42 mois.

Résultats

➔ Effectifs

Un total de 164 patients a été randomisé dans l'étude HELIOS-A : 122 patients dans le groupe vutrisiran et 42 patients dans le groupe patisiriran. Tous les patients (100 %) ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude ; 156 patients sont entrés dans la période d'extension de traitement : 118 dans le groupe initialement traité par vutrisiran (groupe vutrisiran/vutrisiran) et 38 dans le groupe initialement traité par patisiriran (patisiriran/vutrisiran).

La répartition des patients dans chaque groupe de traitement est décrite dans la figure 3 ci-dessous.

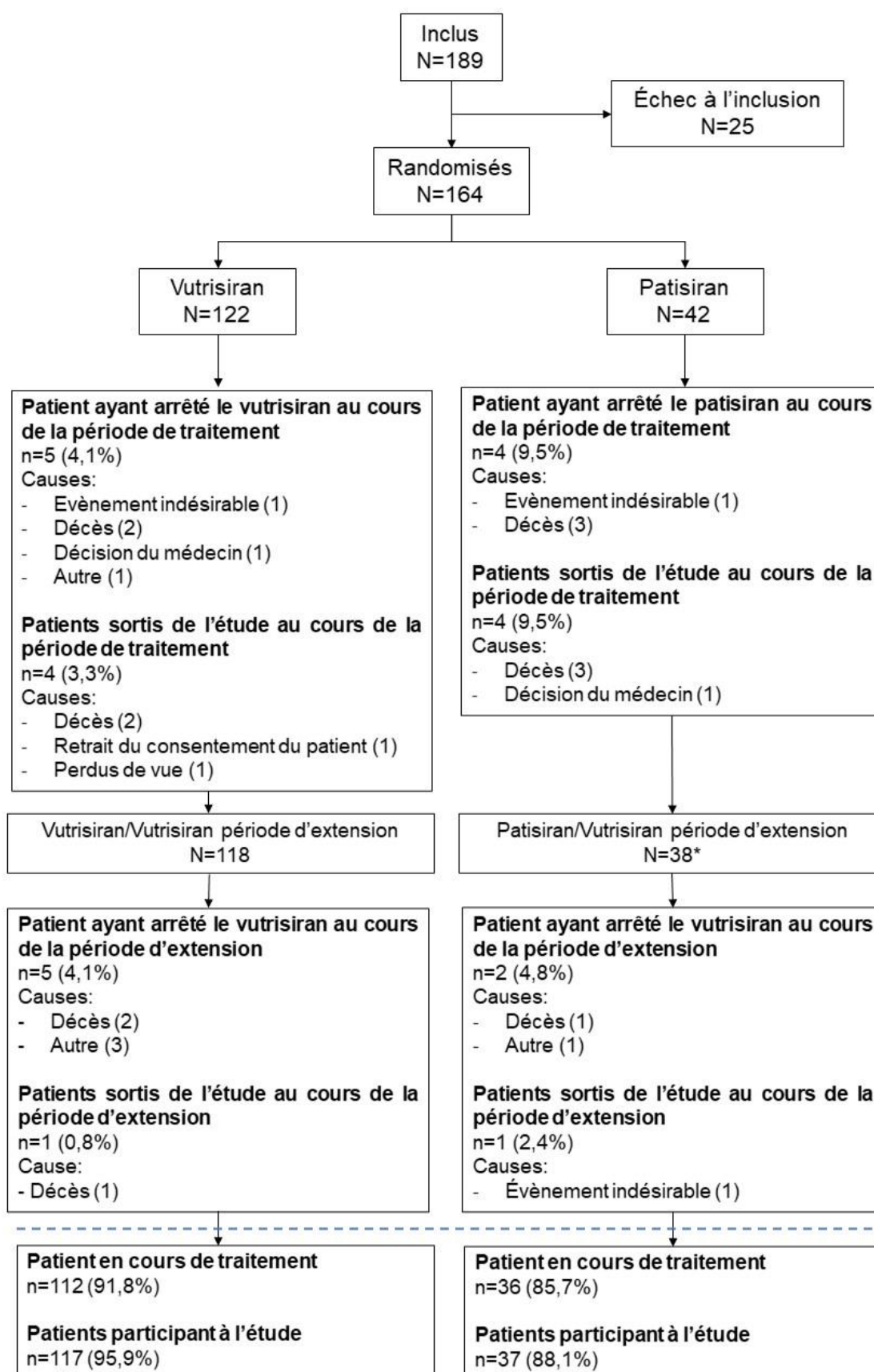


Figure 2- Répartition des patients dans l'étude HELIOS-A

➔ Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients avaient un âge médian de 60 ans, et 34,8 % étaient âgés d'au moins 65 ans. La majorité des patients (64,6 %) était des hommes.

L'ancienneté du diagnostic de la maladie était en médiane de 2 ans. La majorité des patients (63,4 %) étaient âgés d'au moins 50 ans au moment de l'apparition des symptômes, avec une proportion plus élevée dans les groupes vutrisiran et placebo que dans le groupe patisiran. Un pourcentage de 44,3 % des patients avait une mutation V30M à l'inclusion. Parmi les patients n'ayant pas de mutation V30M (54,9 %), les génotypes les plus courants dans le groupe vutrisiran étaient Thr60Ala, Glu89Gln et Ala97Ser.

La majorité des patients des groupes vutrisiran et patisiran n'avaient pas d'insuffisance cardiaque (54,3 %) et aucun n'avait une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV. Dans le groupe placebo externe, la majorité des patients avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA I (51,9 %) et de classe NYHA II (46,8 %), alors que dans les groupes vutrisiran et patisiran, il y avait respectivement environ 10 % et 35 % des patients avec une classe NYHA I et II.

Un pourcentage de 61,5 % des patients du groupe vutrisiran avaient un antécédent de traitement par un stabilisateur de tétramère contre 78,6 % des patients du groupe patisiran.

Le score de Karnofsky était de 60 chez 13,4 % des patients des groupes vutrisiran et patisiran, correspondant à une incapacité à travailler ou la nécessité d'une aide occasionnelle ; 61% avaient un score compris entre 70 et 80 ; 25,6 % des patients des groupes vutrisiran et patisiran avaient un score de 90 à 100, correspondant à une activité normale ou aucune plainte. Concernant le groupe placebo externe, 28,6 % des patients avaient un score de 60, 58,4 % avaient un score compris entre 70 et 80, et 13 % avaient un score de 90 à 100.

Concernant le score d'invalidité de la polyneuropathie, 36 % des patients des groupes vutrisiran et patisiran, et 26 % des patients du groupe placebo externe avaient un score de I ; 40,9 % des patients des groupes vutrisiran et patisiran, et 29,9 % des patients du groupe placebo externe avaient un score de II ; 14 % des patients des groupes vutrisiran et patisiran, et 28,6 % des patients du groupe placebo externe avaient un score de IIIA et 9,1 % des patients des groupes vutrisiran et patisiran, et 14,3 % des patients du groupe placebo externe avaient un score de IIIB. Seul un patient du groupe placebo externe avait un score de IV.

Concernant le score de déficience neuropathique, 64 % des patients des groupes vutrisiran et patisiran, et 45,5 % des patients du groupe placebo externe avaient un score <50 ; 31,7 % des patients des groupes vutrisiran et patisiran, et 42,9 % des patients du groupe placebo externe avaient un score compris entre 51 et 100 et 4,3 % des patients des groupes vutrisiran et patisiran, et 11,7 % des patients du groupe placebo externe avaient un score supérieur à 100.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude HELIOS-A sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude HELIOS-A

	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
Âge à l'inclusion (années)				
Moyenne (écart-type)	62,2 (10,8)	57,8 (13,2)	58,0 (10,5)	57,9 (12,5)
Médiane (min; max)	63,0 (34; 80)	60,0 (26; 85)	60,0 (31; 81)	60,0 (26; 85)
Groupe d'âge (années), n (%)				
18 à 64 ans	44 (57,1)	76 (62,3)	31 (73,8)	107 (65,2)

65 à 74 ans	24 (31,2)	39 (32,0)	9 (21,4)	48 (29,3)
≥75	9 (11,7)	7 (5,7)	2 (4,8)	9 (5,5)
Sexe, n (%)				
Homme	58 (75,3)	79 (64,8)	27 (64,3)	106 (64,6)
Femme	19 (24,7)	43 (35,2)	15 (35,7)	58 (35,4)
Ancienneté du diagnostic de l'amylose hATTR (années)				
Moyenne (écart-type)	2,60 (3,24)	3,35 (3,69)	3,59 (3,16)	3,41 (3,55)
Médiane (min; max)	1,41 (0,0; 16,5)	1,94 (0,0; 15,3)	2,39 (0,1; 12,5)	2,22 (0,0; 15,3)
Âge (ans) au moment de l'apparition des symptômes de l'amylose hATTR, n (%)				
<50	20 (26,0)	48 (39,3)	12 (28,6)	60 (36,6)
≥50	57 (74,0)	74 (60,7)	30 (71,4)	104 (63,4)
Génotype, n (%)				
V30M	40 (51,9)	54 (44,3)	20 (47,6)	74 (45,1)
Non-V30M	37 (48,1)	68 (55,7)	22 (52,4)	90 (54,9)
V30M à début précoce (<50 ans d'âge au moment de l'apparition), n (%)				
Oui	10 (13,0)	25 (20,5)	8 (19,0)	33 (20,1)
Non	67 (87,0)	97 (79,5)	34 (81,0)	131 (79,9)
Antécédent de traitement par un stabilisateur de tétramère ; n (%)				
Non	36 (46,8)	47 (38,5)	9 (21,4)	56 (34,1)
Oui	41 (53,2)	75 (61,5)	33 (78,6)	108 (65,9)
Délai depuis l'arrêt de l'utilisation du stabilisateur de tétramère (jours)				
Moyenne (écart-type)	31,39 (29,32)	58,08 (179,59)	28,48 (30,56)	49,04 (150,90)
Médiane (min; max)	22,0 (6,0; 148)	18,0 (4,0; 1210)	19,0 (4,0; 122)	18,0 (4,0; 1210)
Type de stabilisateur de tétramère, n (%)				
Tafamidis	27 (35,1)	53 (43,4)	25 (59,5)	78 (47,6)
Diflunisal	14 (18,2)	22 (18,0)	8 (19,0)	30 (18,3)
Score de performance de Karnofsky (KPS), n (%)				
60	22 (28,6)	17 (13,9)	5 (11,9)	22 (13,4)
70-80	45 (58,4)	73 (59,8)	27 (64,3)	100 (61,0)
90-100	10 (13,0)	32 (26,2)	10 (23,8)	42 (25,6)
Classification de la New York Heart Association (NYHA), n (%)				
Pas d'insuffisance cardiaque*	-	68 (55,7)	21 (50,0)	89 (54,3)
I	40 (51,9)	11 (9,0)	5 (11,9)	16 (9,8)
II	36 (46,8)	43 (35,2)	16 (38,1)	59 (36,0)
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0
Donnée manquante	1 (1,3)	0	0	0
NT-proBNP, n (%)				
≤3000 ng/L	66 (85,7)	112 (91,8)	37 (88,1)	149 (90,9)

>3000 ng/L	9 (11,7)	10 (8,2)	5 (11,9)	15 (9,1)
Données manquantes	2 (2,6)	0	0	0
Sous-population cardiaque** ; n (%)				
Oui	36 (46,8)	35 (28,7)	13 (31,0)	48 (29,3)
Non	41 (53,2)	87 (71,3)	29 (69,0)	116 (70,7)
Score modifié de déficience neurologique +7 (mNIS+7)				
Moyenne (écart-type)	74,61 (37,04)	60,55 (35,99)	57,69 (33,71)	59,82 (35,34)
Médiane (min; max)	71,50 (11,0; 153,5)	63,50 (2,5; 158,0)	53,44 (7,0; 137,6)	59,94 (2,5; 158,0)
Score total de la qualité de vie Norfolk QOL-DN				
Moyenne (écart-type)	55,5 (24,3)	47,1 (26,3)	47,3 (29,9)	47,2 (27,2)
Médiane (min; max)	53,5 (8; 111)	44,0 (-1; 105)	41,0 (1; 125)	42,0 (-1; 125)
Vitesse au test de marche de 10 mètres (10-MWT; m/s)				
Moyenne (écart-type)	0,790 (0,319)	1,006 (0,393)	1,011 (0,400)	1,007 (0,393)
Médiane (min; max)	0,800 (0,00; 1,53)	1,049 (0,08; 1,87)	1,000 (0,11; 1,93)	1,025 (0,08; 1,93)
Échelle d'invalidité globale construite par Rasch (R-ODS)				
Moyenne (écart-type)	29,8 (10,8)	34,1 (11,0)	34,0 (10,4)	34,1 (10,8)
Médiane (min; max)	30,5 (3; 48)	35,0 (5; 48)	35,0 (9; 47)	35,0 (5; 48)
Score d'invalidité de la polyneuropathie (PND), n (%)				
I	20 (26,0)	44 (36,1)	15 (35,7)	59 (36,0)
II	23 (29,9)	50 (41,0)	17 (40,5)	67 (40,9)
IIIA	22 (28,6)	16 (13,1)	7 (16,7)	23 (14,0)
IIIB	11 (14,3)	12 (9,8)	3 (7,1)	15 (9,1)
IV	1 (1,3)	0	0	0
Score de déficience neuropathique (NIS), n (%)				
<50	35 (45,5)	78 (63,9)	27 (64,3)	105 (64,0)
≥50 à <100	33 (42,9)	39 (32,0)	13 (31,0)	52 (31,7)
≥100	9 (11,7)	5 (4,1)	2 (4,8)	7 (4,3)
Moyenne (écart-type)	57,02 (32,04)	43,02 (28,63)	43,11 (28,23)	43,04 (28,44)
Médiane (min; max)	53,88 (7,0; 125,5)	36,00 (5,0; 127,0)	38,00 (5,5; 115,6)	36,50 (5,0; 127,0)
TTR sérique (mg/L)				
Moyenne (écart-type)	198,84 (58,08)	206,11 (61,03)	206,47 (65,28)	206,20 (61,94)
Médiane (min; max)	196,4 (58,5; 320,1)	203,2 (58,4; 343,2)	203,9 (71,0; 353,2)	203,2 (58,4; 353,2)

Abréviations : NT-proBNP=peptide natriurétique de type B prohormone N-terminale ; NYHA=New York Heart Association

* Dans l'étude APOLLO, la classe NYHA était classée de I à IV et la mention "Absence d'insuffisance cardiaque" n'était pas une option ; ainsi, dans cette étude, les patients classés dans la classe NYHA I comprenaient à la fois ceux sans insuffisance cardiaque et ceux avec insuffisance cardiaque qui n'avaient aucune symptomatologie lors d'une activité physique ordinaire.

** Les patients ayant des signes préexistants d'atteinte amyloïde cardiaque, soit les patients dont l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche était d'au moins 1,3 cm en l'absence de maladie valvulaire aortique ou d'hypertension dans les antécédents médicaux.

➔ Résultats sur le critère de jugement principal : variation du score mNIS+7

Après 18 mois de traitement, la supériorité du vutrisiran par rapport au groupe placebo externe a été démontrée sur la variation moyenne du score mNIS+7 avec -0,46 points dans le groupe vutrisiran versus +28,09 points dans le groupe placebo, soit une différence de -28,55 points (IC95% [-34,0 ; -23,10] ; $p < 0,0001$).

➔ Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

Variation du score de qualité de vie

Après 18 mois de traitement, la variation du score de la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire Norfolk QOL-DN a été plus importante dans le groupe vutrisiran par rapport au groupe placebo externe avec -1,2 points versus +19,8 points, soit une différence de -21,0 points ($p < 0,0001$).¹⁷

Variation de la vitesse de marche au test de marche des 10 mètres

Après 18 mois de traitement, la variation de la vitesse de marche par rapport à l'inclusion a été supérieure dans le groupe vutrisiran par rapport au groupe placebo externe avec -0,024 m/s dans le groupe vutrisiran versus -0,264 m/s dans le groupe placebo, soit une différence de 0,239 m/s (IC 95% [0,154 ; 0,325] $p < 0,0001$).

Variation de l'indice de masse corporelle modifié

Après 18 mois de traitement, la variation de la moyenne des moindres carrées a été de 25,0 dans le groupe vutrisiran et de -115,7 dans le groupe placebo, soit une différence moyenne des moindres carrés de 140,7 (IC 95% [108,4 ; 172,9], $p < 0,0001$).

Variation du score de R-ODS

Après 18 mois de traitement, le score R-ODS a diminué de -1,5 dans le groupe vutrisiran et de -9,9 dans le groupe placebo, soit une différence de 8,4 (IC 95% [6,5 ; 10,4], $p < 0,0001$).

Pourcentage de réduction du taux de TTR

Après 18 mois de traitement, la réduction médiane du taux de TTR a été de 84,7 % dans le groupe vutrisiran et de 80,6 % dans le groupe patisiran, soit une différence de 5,3% (IC95% [1,17 ; 9,25]). La non-infériorité de vutrisiran a été démontrée versus patisiran sur la réduction du taux de TTR.

Analyse post-hoc de l'étude HELIOS-A

Une analyse post-hoc de l'étude HELIOS-A a été réalisée à la demande de l'EMA pour comparer l'efficacité de vutrisiran par rapport au patisiran de l'étude HELIOS-A en termes de morbidité et de qualité de vie. Cette analyse exploratoire n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes de traitement sur les différents critères d'efficacité après 18 mois de traitement.

4.5.2.2 Tolérance

Données issues de l'étude clinique HELIOS-A

L'analyse de la tolérance durant la période principale de traitement repose sur les 164 patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude, dont 155 patients ont été inclus dans la période d'extension (122 du groupe vutrisiran et 33 du groupe patisiran).

¹⁷ Un score positif correspond à une amélioration de la qualité de vie, et un score négatif à une dégradation.

Au cours de la période principale de traitement, la durée médiane de traitement a été de 19,3 mois dans les groupes vutrisiran et patisiran. Parmi les 155 patients entrés dans la période d'extension, 118 ont été traités pendant au moins 18 mois et 5 pendant au moins 27 mois.

Au total, 6 patients ont arrêté le traitement pour cause d'événement indésirable : 3 patients du groupe vutrisiran, soit 2,5 % (pneumonie liée à la COVID-19, occlusion de l'artère iliaque et insuffisance cardiaque aiguë) et 3 patients du groupe patisiran, soit 7,1 % (pneumonie liée à la COVID-19, arythmie cardiaque et insuffisance rénale). Un arrêt de traitement supplémentaire a été recensé durant la période totale de traitement, dans le groupe vutrisiran (mort cardiaque subite).

Principaux événements indésirables (EI)

Au cours de la période principale de traitement la majorité des patients (97,5 %) ont rapporté au moins un EI, avec une fréquence comparable entre le groupe vutrisiran et le groupe patisiran. Dans le groupe vutrisiran, les EI les plus fréquents ont été les chutes (18,0 %), la douleur aux extrémités (14,8 %), la diarrhée (13,9 %), les œdèmes périphériques (13,1 %), les infections du tractus urinaire (13,1 %), l'arthralgie (10,7 %) et les vertiges (10,7 %). Une réduction du taux de vitamine A a concerné 6,6 % des patients.

Dans le groupe patisiran, les EI les plus fréquents ont été des réactions liées à la perfusion (23,8 %), des infections du tractus urinaire (19,0 %), la diarrhée (16,7 %), les chutes (14,3 %), la constipation (11,9 %) et les céphalées (11,9 %) et une réduction du taux de vitamine A (4,8 %).

Au cours de la période totale de traitement, 86,5 % des patients ont rapporté un EI ; la majorité des EI a été d'intensité légère à modérée ; 17 % des patients ont signalé un EI sévère et 26,5 % un EI grave.

Durant cette période, 23,8 % des EI ont été considérés comme liés au traitement dans le groupe vutrisiran/vutrisiran contre 6,1 % dans le groupe patisiran/vutrisiran.

EI graves

Le pourcentage d'EI graves a été plus important dans le groupe patisiran (42,9 %) que dans le groupe vutrisiran (26,2 %).

Au cours de la période principale de traitement, dans le groupe vutrisiran, les principaux EIG rapportés ont été une pneumonie (2,5 %), une insuffisance rénale aiguë (2,5 %), une tachycardie ventriculaire (1,6 %), une pneumonie liée à la COVID-19 (1,6 %), une septicémie (1,6 %), une pyélonéphrite (1,6 %), une chute (1,6 %), une hypokaliémie (1,6 %) et une syncope (1,6 %). Deux EIG ont été considérés comme liés au vutrisiran par l'investigateur : dyslipidémie et infection urinaire à *Escherichia coli*. Ces deux EI ont été spontanément résolutifs. Dans le groupe patisiran, les EIG ont été des réactions liées à la perfusion (7,1 %), une cellulite au site de perfusion (7,1 %), une insuffisance cardiaque congestive (4,8 %), des infections du tractus urinaire (4,8 %) et des fractures du pied (4,8 %). Les EI considérés comme liés au patisiran ont été une réaction liée à la perfusion (3 patients), une cellulite au site de perfusion (2 patients) et la phlébite au site de perfusion (1 patient).

Au cours de la période totale de traitement, 26,5 % des EI rapportés étaient des EIG.

EI d'intérêt particuliers

- Des événements hépatiques ont concerné 4,9 % des patients du groupe vutrisiran versus 14,3 % des patients du groupe patisiran, il s'agissait principalement d'une augmentation des phosphatases alcalines sanguines / augmentation des gamma-glutamyltransférases, d'une augmentation des ALAT, et une fonction hépatique anormale dans le groupe vutrisiran et d'une augmentation des ALAT/ASAT dans le groupe patisiran.
- Des événements cardiaques ont concerné 30,3 % des patients dans le groupe vutrisiran : une fibrillation auriculaire (6,6 %), un bloc de branche gauche (4,1 %), un bloc atrioventriculaire de premier degré (3,3 %), une insuffisance cardiaque (2,5 %), des extrasystoles ventriculaires (2,5 %), une tachycardie ventriculaire (2,5 %), des palpitations (2,5 %) et

une tachycardie (2,5 %) versus 23,8 % des patients du groupe patisiran : une insuffisance cardiaque congestive (9,5 %) et une insuffisance cardiaque (4,8 %).

- Des événements rénaux ont concerné 4 patients ; 3 dans le groupe vutrisiran (insuffisance rénale / lésions rénales aiguës, insuffisance rénale aiguë) et 1 dans le groupe patisiran (insuffisance rénale).
- Des tumeurs malignes ont concerné 5 patients traités par vutrisiran (4,1 %) (néoplasme de l'endomètre, carcinome basocellulaire, adénocarcinome du col de l'utérus, carcinome urothélial de haut grade).
- Des événements oculaires ont concerné 28,7 % des patients du groupe vutrisiran versus 23,8 % des patients du groupe patisiran ; Les EI oculaires considérés comme liés au vutrisiran ont été une sécheresse oculaire (2,5 %), une décoloration sclérale (1,6 %), une vision floue (0,8 %) et une cécité nocturne (0,8 %).
- Des cas de dépression et d'idées suicidaires ont été rapportés chez 6,6 % des patients du groupe vutrisiran, et aucun dans le groupe patisiran.

Décès

Au cours de la période principale de traitement, 5 patients sont décédés : 2 patients dans le groupe vutrisiran (1,6 %) : un cas de pneumonie liée à la COVID-19 et un cas d'occlusion de l'artère iliaque et 3 patients dans le groupe patisiran (7,1 %) : pneumonie liée à la COVID-19, arythmie cardiaque et maladie coronarienne. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Au cours de la période totale de traitement par vutrisiran 3 patients supplémentaires sont décédés, de mort cardiaque subite et mort subite. Aucun décès n'a été considéré comme lié au vutrisiran.

Données issues du RCP

« Au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par AMVUTTRA étaient des extrémités douloureuses (15 %) et des arthralgies (11 %). »

4.5.3 Plan de développement

La période d'extension de l'étude HELIOS-A allant jusqu'à 42 mois supplémentaires pendant laquelle l'ensemble des patients inclus dans les groupes vutrisiran et patisiran seront à nouveau randomisés pour recevoir soit vutrisiran 25 mg tous les 3 mois soit vutrisiran 50 mg tous les 6 mois est en cours. La disponibilité des données est prévue en octobre 2026.

Le registre ConTTRIBUTE, étude observationnelle prospective, internationale, multicentrique, est mis place par le laboratoire pour documenter la maladie et les résultats cliniques à long terme chez des patients atteints d'amylose hATTR. En octobre 2022, un total de 394 patients avaient été inclus dans 24 centres (dont 21 patients français inclus dans 2 centres). Cette étude sera ouverte aux patients traités par vutrisiran.

Une étude de phase III (HELIOS B) est en cours avec vutrisiran dans le traitement de l'amylose ATTR avec cardiomyopathie. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité en termes de morbi-mortalité et la tolérance de vutrisiran chez 655 patients adultes atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie (comprenant l'amylose hATTR et wtATTR). Les principaux résultats sont attendus en 2025.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu,

- De la nouvelle modalité de prise en charge que représente AMVUTTRA (vutrisiran) 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, en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles, indication pour laquelle le besoin médical est non couvert et pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié,
- De la supériorité démontrée du vutrisiran par rapport au groupe placebo externe issu d'une autre étude clinique, l'étude APOLLO (étude pivot du patisiran ONPATTRO), sur la variation moyenne du score mNIS+7 après 18 mois de traitement avec une différence de -28,55 points (IC95% [-34,0 ; -23,10] ; $p < 0,0001$),
- De la supériorité du vutrisiran par rapport au groupe placebo externe démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, comprenant la qualité de vie (Norfolk QOL-DN), le handicap (R-ODS) et la mobilité (10-MWT), toutefois l'étude HELIOS-A a été réalisée en ouvert,
- De la démonstration de la non-infériorité de vutrisiran sur un critère de jugement biologique, le pourcentage de réduction du taux sérique de TTR, par rapport au patisiran après 18 mois de traitement dans l'étude ouverte HELIOS-A,
- Du mode d'administration du vutrisiran par voie sous-cutanée tous les 3 mois, alors que le patisiran s'administre par perfusion intra-veineuse tous les 3 mois et nécessite une prémédication préalable à son administration pour réduire le risque de réaction à la perfusion,
- Du profil de tolérance acceptable du vutrisiran,

Mais cependant :

- de l'absence de données cliniques chez les patients pour lesquels il est impossible d'administrer les traitements disponibles.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins.
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non couvert.

Au regard des critères satisfaits, AMVUTTRA (vutrisiran) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que l'atteinte est multi-organe et qu'en l'absence de traitement, l'évolution est fatale avec une durée de survie des patients estimée à 7 à 12 ans après les premiers symptômes.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- ➔ AMVUTTRA (vutrisiran), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant compte tenu de l'efficacité démontrée dans l'étude HELIOS-A versus placebo externe et versus patisiran, de sa commodité d'emploi avec une injection sous-cutanée trimestrielle sans nécessité de prémédication, et de son profil de tolérance acceptable.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce d'AMVUTTRA (vutrisiran) 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 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 3 octobre 2022 Date d'examen et d'adoption : 30 novembre 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie de 0,5 ml (CIP : 34009 302 604 9 4)
Demandeur	ALNYLAM FRANCE
AMM	Date (procédure centralisée) : 15 septembre 2022 Médicament orphelin (octroi le 25/05/2018, confirmation le 10/08/2022) Autorisations d'accès compassionnels depuis le 22/04/2022 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.
Classification ATC	N07XX18 (Autres médicaments du système nerveux)

AMVUTTRA 25 mg., 30 novembre 2022

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