



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 novembre 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. AMVUTTRA - Examen - Post-AMM - Première demande/AMVUTTRA - Examen - Inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à AMVUTTRA, avec une experte externe que nous pouvons faire entrer.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins d'intérêts, la commission a souhaité auditionner Madame Cauquil dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire malgré des liens identifiés.

(Cécile Cauquil rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Commençons-nous par l'accès précoce ou le droit commun ?

Pierre Cochat, Président.- C'est un post-AMM donc nous pouvons faire l'accès précoce en premier. Cela n'a pas d'importance, mais disons que nous pouvons le faire en premier. Bonjour, Madame Cauquil, merci beaucoup de vous joindre à nous. Nous allons donc examiner le dossier d'AMVUTTRA qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite nous vous donnerons la parole. Ensuite, il y a deux rapporteurs internes, le Professeur Clanet et le Docteur Locher. Il y aura une contribution d'association de patients, qui est l'Association française contre l'amylose.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité AMVUTTRA ainsi que la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM pour la spécialité AMVUTTRA qui est un nutrissiran, avec son indication AMM dans le traitement de l'amylose héréditaire à transhyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. S'agissant de l'accès précoce, l'indication est plus restreinte que l'indication d'AMM car le laboratoire revendique une demande d'autorisation dans le traitement de l'amylose chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 uniquement en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles.

Ce produit a obtenu son AMM au niveau centralisé le 15 septembre 2022 et a également fait l'objet d'un accès compassionnel préalable depuis avril 2022 pour lequel 4 patients ont été inclus.

Je vous rappelle ici les indications revendiquées par le laboratoire. Pour l'indication AMM en droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III au même titre qu'ONPATTRO, un ISP. Ils le revendiquent comme un traitement en première intention au même titre que la spécialité ONPATTRO.

Pour les critères d'accès précoce, il revendique une maladie grave, rare et invalidante, qu'il n'y aurait pas de traitement approprié, que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et que le médicament est présumé innovant.

Ici c'est une diapositive sur la stratégie thérapeutique, mais je laisserai peut-être l'experte la présenter.

Voici les données disponibles à l'appui de la demande. Il s'agit d'une étude de phase 3 randomisée en ouvert en groupes parallèles avec vutrisiran comparative versus placebo externe de l'étude APOLLO chez 164 patients, mais je laisserai le Docteur Clara Locher revenir plus en détail sur cette étude.

Nous pourrions peut-être discuter également du PUT-RD, car il y avait des propositions de simplification de ce document.

Je laisse la parole à Cécile Cauquil pour qu'elle nous présente son expertise.

Pierre Cochat, Président.- Merci. C'est à vous, Madame Cauquil.

Cécile Cauquil.- L'idée est de faire une petite mise au point sur l'amylose héréditaire à transthyrétine en s'intéressant particulièrement à la forme avec neuropathie pour laquelle l'indication est revendiquée aujourd'hui.

Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante en lien avec une mutation du gène de la transthyrétine, avec des foyers endémiques dans certains pays et des cas partout dans le monde, notamment en France comme représenté sur cette carte. On estime la prévalence à environ 10 000 cas dans le monde et environ 1 pour 100 000 habitants en France. Il s'agit d'une maladie multisystémique en lien avec des dépôts d'amylose dans différents tissus, au premier rang desquels une neuropathie périphérique qui est source de déficit et de handicap et une atteinte cardiaque qui va grever le pronostic vital des patients qui sont atteints.

On distingue principalement deux formes phénotypiques :

- les patients qui ont une maladie qui va débiter à un âge précoce, avant 50 ans, ce qui correspond à un quart des patients en France, avec une neuropathie, une évolution lente et une espérance de vie raccourcie avec un décès environ 10 à 12 ans après le début de la maladie ;
- les patients dont la maladie va débiter à un âge plus avancé, au-delà de l'âge de 50 ans, et qui vont avoir des troubles de la marche plus importants, avec un déficit fonctionnel plus rapide nécessitant des aides techniques et un raccourcissement de l'espérance de vie avec un décès qui survient en moyenne 7 ans après le début de la maladie.

Il y a donc une évolution en plusieurs stades qui est importante pour les différentes AMM des traitements. Il y a différentes cibles thérapeutiques qui existent. Il y a le silençage génétique, avec l'ARN interférent dont nous allons discuter, les oligonucléotides anti-sens et des traitements stabilisateurs du tétramère qui vont stabiliser la protéine dans la circulation sanguine en évitant la formation de nouveaux dépôts.

L'objectif de tous les traitements disponibles à l'heure actuelle est d'éviter la formation de nouveaux dépôts d'amylose et donc d'éviter une aggravation de la maladie, mais sans qu'il y

ait de traitement curatif ou d'amélioration évidente à l'heure actuelle avec les traitements administrés.

Il existe plusieurs traitements disponibles dans l'amylose héréditaire à transthyrétine avec une neuropathie, dont sont résumés ici les caractéristiques et les avis rendus par la HAS.

Il y a des PNDS qui ont été rédigés et actualisés avec des recommandations sur la stratification thérapeutique qui ont été détaillées précédemment. Pour le stade 1, on propose le tafamidis ou le patisiran en première intention et l'inotersen chez les patients qui progressent malgré l'un ou l'autre de ces traitements ou qui ne peuvent pas recevoir le patisiran. Pour les patients avec un stade 2 et donc une marche qui est altérée, on propose un traitement par silençage génétique, soit le patisiran soit l'inotersen chez les patients ne pouvant pas recevoir le patisiran au vu du service médical rendu.

Si on essaie de voir l'apport du vutrisiran par rapport aux molécules existantes, l'étude qui a été menée pour l'efficacité de tafamidis portait sur une population assez différente de la population française puisqu'il s'agissait uniquement de patients jeunes et avec un score de déficit très modéré et une mutation unique, donc pas tout à fait superposable à notre population et pas tout à fait superposable à la population qui a été étudiée pour le traitement par vutrisiran dans l'étude HELIOS. Il y a une comparaison indirecte qui a été faite entre le tafamidis et le vutrisiran qui serait en faveur du vutrisiran.

Si on reprend les études des différentes molécules de silençage génétique qui ont conduit à l'AMM du patisiran et de l'inotersen qui sont représentés ici, on voit que ce sont des critères de jugement similaires qui ont été utilisés dans les différentes études. Entre APOLLO et HELIOS, cela coulait de sens parce que le même groupe contrôle a été choisi et donc il fallait que la méthodologie soit similaire. Le critère primaire était la variation du score mNIS+7 à 9 mois et avec un critère secondaire à 18 mois pour le vutrisiran, avec des critères secondaires sur des échelles de qualité de vie et d'autres critères que nous n'avons pas le temps de détailler.

Les résultats semblent similaires même s'ils ne peuvent pas être comparés parce que le groupe patisiran dans l'étude HELIOS servait uniquement à titre de comparateur externe, mais il n'y avait pas de comparaison d'efficacité entre les deux molécules en dehors de ce point particulier qui était la comparaison sur l'efficacité de l'abaissement de la protéine transthyrétine dans le sang circulant, avec un résultat de non-infériorité.

L'autre molécule qui a l'AMM est l'inotersen, qui est un oligonucléotide anti-sens avec une étude qui a été faite en 2018 sur un critère composite de qualité de vie et de variation du score mNIS+7 qui montrait des résultats peut-être un peu moins bons, mais ces études n'ont pas été comparées donc on ne peut pas juger.

En pratique, que peut apporter le vutrisiran par rapport aux molécules préexistantes ? J'ai résumé les caractéristiques dans ce tableau. Il s'agit notamment d'une innovation en termes de mode d'administration.

Nous sommes sur des molécules avec une technologie similaire entre le vutrisiran et le patisiran, mais avec la possibilité d'une administration par voie sous-cutanée à dose fixe, ce

qui évite les modalités de préparation, avec une administration qui se fait tous les 3 mois versus toutes les 3 semaines pour le patisiran, avec une durée d'administration qui est nettement écourtée sur l'injection, et avec l'absence de prémédication avant chaque injection, ce qui facilite le recours aux soins et évite les effets indésirables qui sont en lien éventuel avec cette corticothérapie et la prémédication qui est mise en place afin d'éviter les réactions liées à la perfusion, qui était une complication qui avait été rapportée au cours de l'utilisation du patisiran.

Il y a un profil de tolérance qui est plutôt bon pour le vutrisiran.

Dans tous les cas de figure, on a recours à une supplémentation en vitamine A, la protéine transthyrétine étant transporteur de la vitamine A.

Par rapport à l'inotersen, la voie d'administration reste la même, la dose est fixe avec des seringues préremplies dans les deux cas de figure, les injections sont plus espacées. La différence principale est sur le profil de tolérance, avec un profil de tolérance qui était un peu moins favorable pour l'inotersen avec la survenue de thrombopénies et glomérulonéphrites impliquant une surveillance biologique régulière.

Voilà pour la présentation des éléments qui me semblaient importants.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci pour cette excellente présentation. Vous avez dit les éléments essentiels. Ce que nous allons avoir à faire, c'est savoir si nous acceptons la qualité méthodologique de l'étude HELIOS-A, qui nous permet de considérer que le vutrisiran est un patisiran un peu amélioré sur le plan de l'utilisation, puisqu'on est passé de petit ARN interférent qui nécessite une injection intraveineuse 3 fois par semaine à un petit ARN interférent qui, modifié, permet d'avoir une durée d'action plus longue et d'être utilisé par voie sous-cutanée.

Dans cette étude HELIOS-A, qu'est-ce qui est acceptable et qu'est-ce qui doit être discuté ? Si on reprend les points qui sont soulignés dans le dossier par le laboratoire concernant cette étude HELIOS-A et sa justification, le premier est la concomitance de développement de patisiran et vutrisiran. En effet, ils considèrent qu'il y a une concomitance dans la mesure où l'AMM a été obtenue en août 2018 et les éléments de l'étude du vutrisiran ont été finalement acceptés puisqu'il a été discuté pendant plus d'un an par l'Agence européenne du médicament. Cela a été accepté en novembre 2018. Il me semble qu'il y a quand même un certain degré de concomitance, même si chronologiquement il peut y avoir deux à trois mois de différence entre le moment où l'AMM a été obtenue et le moment où l'essai thérapeutique a été validé et mis en place.

Le deuxième point est le suivant. Pourquoi ne font-ils pas une étude du patisiran contre le vutrisiran ou du vutrisiran contre le patisiran en non-infériorité ? D'abord, nous sommes d'accord qu'une étude contre placebo n'était pas possible, puisque depuis deux ou trois ans nous avons des traitements dans cette maladie qui est une maladie grave, nous y reviendrons. Deuxièmement, je suis sensible au fait qu'ils disent que pour l'étude du patisiran il a fallu cinq ans pour inclure 200 malades, et que dans une étude de non-infériorité il fallait inclure un

nombre de malades plus important pour avoir la puissance. Clara Locher nous dira ce qu'elle en pense, mais il aurait fallu un temps important pour pouvoir mettre en route et faire cette étude.

Finalement, après plusieurs discussions avec l'Agence européenne, ils ont décidé qu'ils utiliseraient dans cette étude un placebo externe, qui est effectivement le placebo de l'étude APOLLO, dont on savait au départ que la population — et nous le voyons dans l'étude — risquait de ne pas être la même entre les malades traités dans l'étude HELIOS et les malades placebo.

Ils avaient donc également prévu des études de sensibilité, en particulier avec des scores de propension, pour essayer d'équilibrer ces deux bras qui n'étaient pas randomisés de manière directe. Par contre, ils ont randomisé dans l'étude HELIOS les patients patisiran et vutrisiran dans un ratio 3:1 et ils ont utilisé le critère biologique et comparé le critère biologique de la diminution du taux de la protéine anormale. Ils démontrent qu'en 18 mois, le vutrisiran et le patisiran maintiennent un taux de protéine anormale bas, diminué aux environs de 85 % par rapport à l'absence de traitement.

Sur ces éléments, j'aurais tendance à suivre ce qu'a proposé l'agence européenne et considérer qu'il y a méthodologiquement des arguments suffisants pour considérer que vutrisiran et patisiran ont le même niveau d'efficacité.

Après, ce qui me paraîtra discutable, mais nous allons peut-être y revenir après avoir écouté Clara Locher, c'est l'accès précoce et la définition de ce que peuvent être des patients qui ne pourraient pas être traités par les médicaments actuellement utilisables. Nous y reviendrons peut-être dans la discussion tout à l'heure.

Voilà ce que je voulais dire dans l'immédiat. Simplement, je poserai une question à Madame Cauquil. Je me souviens que lorsque nous avons vu le patisiran, nous avons discuté de la pertinence et de la validité de ces critères qui ont été utilisés en critère principal et sur la qualité de vie, parce que ce sont des critères qui ont été utilisés essentiellement pour ces deux études. Sont-ils utilisés dans la vie de tous les jours et s'agit-il de critères qui sont pertinents pour vous ? C'est un sujet qui avait déjà été un peu débattu, je crois.

Pierre Cochat, Président. - Voulez-vous commenter maintenant, Madame Cauquil ?

Cécile Cauquil. - Pour répondre à la question du critère, ce sont en effet des critères qui sont spécifiquement utilisés dans ces études dans la neuropathie amyloïde. C'était aussi le cas sur l'étude pour l'inotersen. Ce n'est pas tout à fait ce que nous faisons dans la pratique clinique, jusqu'à ce qu'on ne fait pas la mesure de ce score, mais en pratique clinique, nous reprenons tout de même les éléments du score clinique de mNIS et des éléments électromyographiques qui sont le +7 du score pour le suivi de nos patients. Cela reste tout de même des éléments pertinents pour évaluer l'évolution de la maladie, tant sur le plan clinique que sur le plan électrophysiologique.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Clara ?

Clara Locher, membre de la CT.- Beaucoup de choses ont été dites. Le premier point est sur le périmètre de l'indication. C'est exactement le même que pour le patisiran et quand nous discuterons de l'accès précoce, il faudra discuter de ce qu'ils appellent « impossibilité d'administration des traitements disponibles ». Nous n'avons pas de données disponibles actuellement dans cette catégorie de patients.

Le laboratoire justifie l'impossibilité d'administration des traitements disponibles parce que le parcours de soins n'est pas favorable, avec une fréquence d'administration trop importante, un besoin de prémédication, un risque d'extravasation pour le patisiran qui est le médicament qui a quasiment le même mécanisme d'action qu'AMVUTTRA, ou, pour les autres médicaments, en raison d'un faible niveau de preuve ou d'un profil de sécurité qui n'est pas favorable.

Quel est l'intérêt du développement clinique de l'AMVUTTRA ? Le premier point qui a été soulevé, c'est qu'il est développé par le même laboratoire que le patisiran, ce qui a un intérêt dans la conception de l'essai clinique de phase 3 qui a été proposé dans la mesure où il y a eu un alignement sur les critères d'inclusion et de non-inclusion et sur les critères de jugement, ce qui facilite justement la comparaison indirecte sur le bras placebo.

L'objectif du développement de ce nouvel ARN silencieux est d'avoir à la fois la même pharmacodynamie, mais avec une meilleure stabilité et donc un schéma d'administration qui est beaucoup plus favorable, à la fois parce qu'il n'y a pas besoin de prémédication, c'est du sous-cutané et pas de l'intraveineux, c'est tous les trois mois au lieu de toutes les trois semaines, et il n'y a pas d'adaptation posologique, c'est donné en dose unique.

Pour l'instant, on dispose « seulement » de deux études. Il y a une étude de first-in-human qui a été réalisée chez des volontaires sains et qui était une étude d'escalade de dose où le traitement était donné en dose unique avec des posologies allant de 5 milligrammes à 3 000 milligrammes et c'est ce qui a permis de déterminer que la posologie recommandée était de 25 milligrammes tous les trois mois.

La deuxième étude dont nous disposons est celle dont on parle depuis tout à l'heure, HELIOS-A, qui est un essai clinique contrôlé randomisé. Cela a déjà été abordé, c'est un essai qui a été randomisé avec un ratio 3:1, une stratification sur le génotype et sur le score mNIS à l'inclusion. En réalité, il n'y a pas de comparaison directe au sein de cet essai clinique. La comparaison se fait avec le bras placebo de l'étude APOLLO qui évaluait le patisiran.

On a donc des critères de jugement qui sont hiérarchisés, cinq au total qui comparent le vutrisiran au placebo, et le dernier qui est évalué en non-infériorité pour comparer la non-infériorité du vutrisiran sur le patisiran mais cette fois sur un marqueur purement biologique, puisque c'est le pourcentage de réduction de la protéine TTR.

Les sources de données, on l'a dit, c'est APOLLO. Je ne suis pas tout à fait d'accord sur le fait qu'il s'agit d'un développement concomitant. On pourrait presque dire que c'est un développement séquentiel. Il faut rappeler quand même que c'est le même laboratoire et qu'avant de commencer HELIOS-A ils avaient toutes les données disponibles sur APOLLO.

Là où je ne suis pas claire, c'est sur le fait de dire à la fois que l'on ne peut pas se comparer au patisiran parce qu'il n'est pas encore autorisé, et pour autant de faire un essai clinique contrôlé contre patisiran. Il y a une petite incohérence. Effectivement, ils ne pouvaient pas faire une étude de non-infériorité dans la mesure où cela nécessitait entre quatre et cinq fois plus de patients. Maintenant, sur l'étude HELIOS-A, ils ont inclus les patients sur une période très courte. Du coup, n'était-ce vraiment pas faisable ? C'est difficile à dire. Il aurait fallu a priori quatre fois plus de temps sur la partie inclusion, dont effectivement on aurait retardé l'accès aux données.

Sur la partie sélection des patients, le fait que ce soit le même laboratoire qui développe les deux molécules a permis de vraiment aligner les critères d'inclusion et de non-inclusion. Pour autant, ils n'ont pas pris en compte le fait qu'il y avait un comparateur commun entre ces deux études, à savoir le patisiran. Ils ont simplement comparé les deux bras de l'analyse, à savoir l'AMVUTTRA et le placebo. Ils auraient pourtant pu utiliser des méthodes de comparaison indirecte qui prenaient en compte le fait qu'il y ait un comparateur commun entre ces deux études.

En parallèle, et c'est ce qui est un peu difficile dans ce dossier, il y a énormément d'analyses de sensibilité, il y a plusieurs critères de jugement qui peuvent être évalués à 9 mois, à 18 mois. Quoi qu'il se passe, quelles que soient les analyses de sensibilité qui étaient prévues au protocole et même si nous avons relativement peu d'informations sur ces données, la conclusion qui en est tirée est que toutes les analyses de sensibilité vont dans le même sens que l'analyse principale.

J'ai une petite incohérence sur la gestion des données manquantes à signaler. Dans l'analyse principale, certaines données manquantes étaient censurées notamment chez les patients du groupe APOLLO ou du groupe HELIOS qui étaient susceptibles de recevoir un autre traitement, notamment une greffe ou la nécessité de changer le traitement.

Le problème est que dans le modèle qui a été utilisé, les données manquantes ont été remplacées sur la base de « missing at random » et ce n'est pas une méthode d'imputation adaptée dans la mesure où on ne peut pas considérer que des patients qui ont arrêté le traitement, soit pour toxicité soit pour inefficacité, puissent avoir des données que l'on va imputer à partir des données de patients qui, eux, continuent le traitement et probablement visiblement bénéficient du traitement.

La deuxième petite alerte porte sur les caractéristiques clinicopathologiques à l'inclusion. Même si on avait un alignement sur les critères d'inclusion et de non-inclusion, on a quand même des petites différences sur les critères à la baseline qui vont ensuite être prises en compte par le modèle statistique, mais le fait d'avoir aligné les critères d'inclusion ne permet pas de retrouver les mêmes âges ou les mêmes données sur les critères qui sont ensuite utilisés comme critères de jugement.

Le problème est que les patients du groupe placebo sont généralement un peu plus « graves » que les patients du groupe vutrisiran. Cela se voit par exemple sur ces graphiques, où vous avez les données du score mNIS+7 à l'inclusion. On voit que même si globalement on a un recouvrement sensiblement identique, on a l'impression que pour le groupe AMVUTTRA, on

un une espèce de courbe bimodale et on n'est pas exactement sur les mêmes niveaux que dans le groupe placebo.

Maintenant, quand on regarde les résultats sur les différents critères de jugement qui étaient des critères hiérarchisés systématiquement, que ce soit le score mNIS+7 ou les différents scores de qualité de vie, globalement, on a systématiquement un avantage pour le vutrisiran. Comme je l'ai déjà dit, quelles que soient les analyses de sensibilité qui ont été utilisées, et qui à la demande de l'EMA notamment ont modifié la prise en compte des données manquantes nous avons des résultats sensiblement identiques à cette analyse principale.

Même si elle n'est pas parfaite dans la mesure où elle aurait pu utiliser un modèle qui prenne en compte le fait d'avoir un comparateur commun entre les deux, et où nous avons des différences à la baseline prises en compte par le modèle mixte à mesures répétées mais pas la garantie de l'absence de biais de confusion résiduel, globalement, l'ensemble des analyses de sensibilité vont dans le même sens, à savoir un avantage du vutrisiran sur le placebo.

C'était juste pour vous montrer que la problématique des données manquantes reste importante puisque sur 77 % des patients inclus dans le groupe placebo, on a 66 % des patients qui ont les données complètes, et dans le groupe vutrisiran on a une meilleure complétude de données avec 90 % des patients qui ont les données complètes pour rentrer dans le modèle d'analyse statistique.

Concernant la non-infériorité, cela a déjà été dit, il s'agit d'une non-infériorité sur un critère qui est purement biologique à savoir la diminution du taux de la protéine TTR. Comme on peut le voir sur cette courbe-là, on a une réduction qui est de l'ordre de 80 % et qui est sensiblement identique entre les deux groupes, à savoir le patisiran et le vutrisiran. Par conséquent, la non-infériorité dans les critères qui étaient acceptés, à savoir une réduction au pire de -10 %, est confirmée pour le patisiran.

Si on résume un peu, pour l'instant nous avons des données sur 60 volontaires sains, uniquement sur 122 patients traités et avec un recul de 18 mois. Concernant l'accès précoce, nous n'avons absolument aucune donnée sur la sous-population qui ne peut bénéficier des autres traitements.

Je n'en ai pas parlé mais il y a eu quelques déviations qui ont été dues à la pandémie mais qui normalement n'impactent pas la qualité des résultats. On a une méthode de comparaison indirecte qui est non ancrée et que je trouve du coup moins adaptée qu'une comparaison ancrée.

Malgré un alignement des critères d'inclusion et de non-inclusion, on a des différences à la baseline qui sont pour certaines prises en compte dans l'ajustement, on a une méthode d'imputation multiple qui n'est pas prise en compte, de nombreuses analyses de sensibilité qui mettent en avant des résultats qui sont cohérents et une quantité d'effet qui sont considérés comme cliniquement pertinents.

Voilà pour ce que j'avais à dire sur ce dossier qui rejoint finalement l'avis des deux experts précédents.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Clara. Nous avons une contribution de l'Association française contre l'amylose.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, l'AFCA est une association agréée par le système de santé qui a 700 adhérents et plus de 1 900 abonnés sur Facebook. Elle veut d'emblée souligner qu'il est dommage de limiter l'accès aux cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles et que les autres patients ne puissent pas bénéficier rapidement de cette avancée que l'association attend avec impatience. Ils estiment qu'il y a 700 patients en France.

L'impact de la maladie est notamment dû à une étude qui a été réalisée par l'association qui est à l'origine d'une publication dans la revue Amyloid qui a été co-signée par quatre ou cinq centres de référence. L'impact est évidemment très important avec une évolution vers la perte d'autonomie. Au passage, le suivi médical conduit à de nombreuses consultations et des examens nombreux dans des services souvent éloignés du domicile.

Le fardeau est donc important vu la neuropathie, les troubles moteurs, les troubles cardiaques, sans citer les troubles digestifs qui exténuent les patients. Il y a des répercussions sur l'activité de la vie quotidienne et le déplacement. 60 % des patients sont obligés d'arrêter leur activité professionnelle et chez les autres il y a des arrêts de travail qui sont longs, de 4 à 5 mois par an.

Sur les traitements disponibles, est cité le tafamidis 20 milligrammes, qui est d'administration simple mais est visiblement rapidement abandonné pour passer au patisiran malgré la lourdeur du traitement. Les patients sont globalement satisfaits de l'activité du patisiran. En revanche, au fil du temps, la lourdeur du traitement a un impact. Je passe sur le verbatim, mais sont cités l'intolérance aux effets indésirables des corticoïdes, l'accès veineux difficile qui prive même d'accès, et donc le besoin d'avoir un traitement qui préserve le capital veineux et la fonction rénale, donc une stratégie moins invasive pour les patients en début de maladie.

Ils insistent énormément sur l'augmentation de la qualité de vie, qui est due à la voie sous-cutanée et à la fréquence d'administration tous les 3 mois versus 3 semaines. Au passage, on apprend que l'espacement des injections à 6 mois de ce médicament est attendu.

Il n'y a pas de crainte exprimée sur les effets secondaires, il y a une impatience à pouvoir en bénéficier. Ils n'ont pas de remarque sur le PUT-RD et sur les PROMs sauf qu'ils préféreraient que ce soit les soignants qui soient sollicités plutôt que les aidants qui sont déjà largement impliqués. Voilà ce que l'on peut dire. Je crois que je n'ai rien oublié.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Jean-Pierre. Il y a une question de Jean-Claude Daubert.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- J'ai un commentaire d'ordre méthodologique et une question clinique ensuite pour Madame Cauquil. Mon commentaire porte sur l'analyse principale en ouvert avec le groupe contrôle. Michel nous a expliqué qu'il y avait une relative concomitance administrative entre l'AMM du patisiran et le dépôt de la demande d'étude HELIOS. Quand on regarde les faits, Clara l'a dit tout à l'heure, il y a pratiquement cinq ans entre la fin de l'étude APOLLO et la fin de l'étude HELIOS. Pendant ces cinq ans, chacun sait

qu'il s'est passé beaucoup de choses dans la prise en charge, le dépistage et le traitement de l'amylose TTR. Est-ce que cette comparaison avec un groupe historique est vraiment valide ?

Effectivement, les scores de propension semblent montrer que les deux populations sont comparables. Clara nous a dit tout à l'heure qu'il y avait quand même quelques différences arithmétiques. J'en ajouterai une autre qui concerne les co-traitements. Quand on regarde les prescriptions antérieures de tafamidis, elles étaient de 35 % dans le groupe contrôle historique, elles sont de près de 50 % dans le groupe vutrisiran et de près de 70 % dans le groupe patisiran interne. Ce sont quand même des différences relativement importantes pour un traitement qui n'est peut-être pas aussi efficace que les autres mais dont on a admis l'efficacité.

J'ai donc des réserves vis-à-vis de ce groupe contrôle, de sa signification, sans parler de l'analyse secondaire de non-infériorité qui porte sur un critère biologique et non pas sur le critère primaire d'efficacité qui avait été utilisé dans l'analyse principale. C'était juste un commentaire.

Je voudrais maintenant poser une question d'ordre clinique à Madame Cauquil. Vous nous avez rappelé que l'amylose TTR était une maladie du système infiltratif, qui touche non seulement les nerfs périphériques, mais aussi des organes cibles, des organes vitaux, le cœur en particulier. Quand on recherche systématiquement une atteinte cardiaque chez les malades neurologiques, on la retrouve dans environ deux tiers des cas, et vous nous avez aussi rappelé que chez les patients neurologiques, c'était l'atteinte cardiaque qui in fine conditionnait le pronostic vital.

J'ai toujours été surpris, et j'avais déjà fait la remarque lorsque nous avons vu TEGSEDI et ONPATTRO il y a quatre ans, du fait que dans ces études pivot sur de nouveaux traitements de l'amylose TTR il n'y ait pas d'analyse plus systématique de l'atteinte cardiaque et que les agences ne demandent pas un critère secondaire hiérarchisé sur l'atteinte cardiaque. J'ai cru comprendre qu'il y en avait eu un dans l'étude HELIOS-A et qu'il avait très rapidement été retiré par amendement, parce qu'on s'était rendu compte qu'avec les critères de sélection très sévères des patients, il n'y aurait pas de patient avec atteinte cardiaque et on ne pourrait pas répondre à cette question.

Je suis très ennuyé avec cette absence de réponse sur l'atteinte cardiaque et je voulais avoir votre avis sur ce point.

Cécile Cauquil. - Je pense qu'il est tout à fait pertinent d'aborder cette question parce que la problématique de la prise en charge de cette maladie est la prise en charge globale, et donc prendre en compte cette atteinte cardiaque pour la décision thérapeutique de nos patients avec, en effet, cette limitation puisqu'on ne dispose pas de toutes les données.

Il y a une étude sous-groupe qui avait été faite dans l'étude APOLLO pour le patisiran avec des éléments qui allaient dans le sens d'un bénéfice sur certains paramètres de suivi cardiologiques mais qui étaient des paramètres plutôt échographiques, il me semble. C'était des premiers éléments avec un signal cardiologique si on peut exprimer les choses ainsi, ce qui n'avait pas été le cas pour les oligonucléotides anti-sens.

Après, le laboratoire a développé des études. Il y a une étude en cours. Il y a APOLLO-B et HELIOS-B, qui sont deux études en cours ou en voie de finalisation pour l'étude respectivement du patisiran et du vutrisiran dans les atteintes amyloïdes cardiaques. Nous avons disposé de premiers résultats de ces études avec des résultats bénéfiques sur un critère de jugement principal qui me semble être le test de marche de 6 minutes, et donc des éléments qui seraient aussi en faveur de l'ARN interférent sur la cardiopathie amyloïde.

Ce n'était pas le sujet du dossier d'aujourd'hui puisque l'AMM portait uniquement sur la question de la neuropathie, mais c'est sûr que c'est quelque chose qui pèse dans nos décisions thérapeutiques. Les décisions pour les situations complexes, nous les prenons en concertation avec les cardiologues, donc leur avis va peser pour le choix d'une molécule plus que l'autre. Ces premiers résultats sont quand même en faveur de ces molécules.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous avez largement parlé du design, donc je ne vais pas revenir dessus. Je trouve cela assez étonnant. J'ai une question sur le critère de jugement principal.

Dans l'article qui a été publié sur cet essai, vous n'en avez pas du tout parlé mais ils disent qu'il y a un co-primary endpoint. En tout cas, ces deux échelles sont mesurées à M9. Ce qui me choque dans ce que vous avez présenté et notamment même dans le rapport, c'est que vous présentez le critère de jugement principal comme étant mesuré à M18. Je me demande s'il n'y a pas là aussi un tour de passe-passe.

Clara Locher, membre de la CT.- Non, c'est une demande de l'EMA.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais même si c'est une demande de l'EMA, c'est encore un changement supplémentaire post-hoc qui accentue la différence.

Clara Locher, membre de la CT.- Je suis d'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne comprends pas trop pourquoi vous présentez cela comme si c'était le critère principal de l'étude alors qu'il me semble que non. Peut-être que je n'ai pas compris.

Clara Locher, membre de la CT.- Si, clairement, il y a eu un amendement et le dossier n'est pas présenté de la même façon à la FDA et à l'EMA. L'EMA a souhaité enlever les trois critères qui étaient prédéfinis à M9, qui sont en l'occurrence positifs également. Elle les a enlevés.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- En même temps, l'article qui rapporte l'étude te présente les critères principaux comme étant mesurés à M9. Pour moi, le critère de jugement principal est ce qui a conduit au calcul d'effectif et on ne peut pas le changer en cours de route. Même si l'EMA leur a demandé de regarder à M18, pour moi cela fait partie des analyses post-hoc demandées.

Clara Locher, membre de la CT.- Ce n'est pas post-hoc. C'est juste que pour l'EMA, les trois premiers critères à M9 n'étaient pas pris en compte.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pour le coup, je n'arrive pas à comprendre. Comment comprenez-vous le fait que le réglementaire modifie un critère de jugement dans une étude, au point que maintenant dans le rapport on oublie ce qui a été postulé, ce qui est publié, pour passer à autre chose ? Cela me choque, de la même façon que je trouve la description du schéma difficilement compréhensible quand on ne connaît pas l'étude puisqu'on a l'impression que c'est randomisé et on nous parle après du placebo.

Je trouve que c'est une étude complexe à présenter pour que ce soit intelligible pour le public après. Du coup, je trouve que cela ajoute aussi dans tes critiques un autre point que je maîtrise mal. Nous avons parlé ce matin de l'influence potentielle du politique mais comment gérez-vous l'influence des demandes de l'EMA par rapport à un protocole différent ? Comment les traite-t-on après ? C'est un peu cela ma question.

Clara Locher, membre de la CT.- Je suis d'accord. J'ai trouvé que c'était un essai difficile à appréhender puisqu'on a l'impression que c'est un essai clinique randomisé et qu'on va avoir un niveau de preuve plutôt très satisfaisant, et on déchanté très vite.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, surtout que quand on le lit vite on croit que c'est randomisé contre placebo, ce qui n'est pas vrai du tout. En plus, dans le protocole et dans l'article, ils rapportaient bien que même la comparaison entre les deux bras était purement descriptive. Ce côté descriptif m'amuse toujours puisque la non-infériorité soi-disant que vous avez présentée tout à l'heure est descriptive, et je ne sais pas ce que cela veut dire, une non-infériorité descriptive.

Tout cela pour dire que le niveau de preuve de ces données me semble très différent même de l'étude qui a étudié le patisiran, l'étude NOLLO, qui était beaucoup plus claire. Là, je trouve qu'on fait de la gymnastique. Je voulais donc dire à Michel que je trouvais que ce n'était pas tout à fait la même situation, même si elle est compliquée sûrement pour des raisons éthiques. À mon avis il n'y a pas que des raisons éthiques qui compliquent l'évaluation de ce dossier.

Quelqu'un peut-il me répondre sur le fait que l'EMA demande des changements et que tout d'un coup on oublie les aspects initiaux du protocole ? Cela m'intéresse pour la suite.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je voudrais que nous réfléchissions ensemble au fait que finalement nous sommes soumis à ce dossier parce que nous sommes soumis à une agence du médicament qui a des requêtes et qui ensuite accepte un bénéfice/risque et accepte ce dossier en tant que tel. En plus, nous sommes en accès précoce. C'est post-AMM, mais même si nous avons des réserves sur le plan méthodologique, que je conçois tout à fait, sommes-nous en position de dire que ce qu'a fait l'EMA et ce qu'ont fait les agences du médicament n'a pas de valeur ? Nous pourrions peut-être poser la question si nous discutons avec eux prochainement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne dis pas cela, mais c'est présenté comme si c'était l'objectif de l'étude alors que ce n'est pas vrai.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tu as raison sur le principe mais je pense que c'est ce genre de choses qui a peut-être été également discuté par nos représentants de l'agence au niveau

européen, puisque cela a été fait à ce moment-là, et nous avons une étude telle qu'elle est. Nous la prenons ou nous ne la prenons pas, c'est un autre sujet, mais je pense qu'il nous est difficile d'aller discuter de ce sujet de manière directe quand on a le dossier entre les mains.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais après cela veut dire que quelqu'un qui va télécharger notre rapport et l'article ne va pas comprendre ces différences si elles ne sont pas explicitées.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela ne me gêne pas, parce qu'on sait quand même que dans les agences et dans les dossiers on a un peu plus que ce qu'il y a dans les articles.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Moi, à ce point, je trouve cela compliqué.

Michel Clanet, Vice-Président.- Que ce soit compliqué, nous sommes bien d'accord, Sylvie. Je le partage totalement.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. C'est ensuite à Serge Kouzan.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je me demande si Madame Cauquil ne voulait pas intervenir.

Pierre Cochat, Président.- Oui, elle a levé la main.

Cécile Cauquil.- Je voulais juste faire une remarque sur les personnes ne pouvant pas recevoir le traitement pour expliquer cela un peu plus clairement. Il est vrai qu'on se retrouve avec des patients qui présentent des réactions liées à la perfusion et qui récidivent malgré la prémédication, donc qui font partie des personnes qui sont un peu limitées pour recevoir le patisiran notamment, si c'est le si-RNA qu'on veut leur donner, notamment sur la question de l'atteinte mixte cardiaque neuropathique que nous avons évoquée préalablement.

Nous avons le problème de la voie d'abord avec des patients qu'on n'arrive pas à piquer, que l'on doit piquer et repiquer, avec des difficultés pour poser une chambre implantable, le risque infectieux qui en découle éventuellement.

C'est vraiment sur la question de la voie d'abord et de la réaction liée à la perfusion que sont les principaux patients qui pourraient ne pas recevoir le traitement qu'ils nécessiteraient, par exemple des patients qui devraient recevoir du silencing et qui ont une attaque cardiaque, et les problèmes d'intolérance vis-à-vis de la prémédication qui est une prémédication avec des corticoïdes avec une dose non négligeable et qui, administrée toutes les 3 semaines, a des effets indésirables. Nous avons des patients qui ont des troubles de la marche, qui chutent, qui deviennent ostéoporotiques et qui se cassent. C'est quelque chose que nous prenons en compte sur le problème d'accès au traitement par patisiran et qui pourrait être un apport nouveau.

Pierre Cochat, Président.- Quelle est la dose de corticoïde que vous faites en pratique ?

Cécile Cauquil.- C'est une dose de 60 milligrammes de prednisone sur les premières administrations, que l'on réduit petit à petit. Les données du laboratoire et de l'étude étaient de réduire de 60 milligrammes à 40 milligrammes, puis à 30 milligrammes.

Nous sommes amenés à réduire encore plus les doses parce que finalement les choses ne se passent pas si mal que cela, mais cela reste des doses non négligeables, et encore, le protocole a été nettement simplifié parce que pendant la crise Covid, nous avons été obligés de trouver des solutions pour ces patients qui venaient à l'hôpital toutes les 3 semaines, de faire des relais à domicile, de simplifier la prémédication qui était jusqu'à maintenant par voie intraveineuse et qui a pu être passée par voie orale. Le traitement a pu être administré à la maison, ce qui ne se faisait pas en France jusqu'à la crise Covid.

Pierre Cochat, Président.- C'est 30 milligrammes à 60 milligrammes toutes les 3 semaines.

Cécile Cauquil.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Cela donne des ostéoporoses ?

Cécile Cauquil.- Oui. Chez nos patients âgés et fragiles, oui. On considère que la dose cumulée suffit à être incriminée dans l'ostéoporose de nos patients.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Une de mes questions a été partiellement résolue parce que je ne comprenais pas cette histoire de concomitance, qui en fait n'est pas une concomitance de développement, mais je comprends mieux parce que pour ainsi dire c'est le même laboratoire qui développe une nouvelle formulation. Je voulais surtout demander à Madame Cauquil s'il allait y avoir encore une place pour le patisiran quand on considère les avantages du vutrisiran et si l'industriel ne va pas organiser un phasing-out rapide du patisiran.

Cécile Cauquil.- La question peut se poser de se dire que l'objectif est peut-être de remplacer à terme le patisiran. Après, il faudra que nous ayons des données d'efficacité comparatives pour pouvoir répondre correctement à cette question et nous n'en disposons pas aujourd'hui. Je pense que le laboratoire a aussi en tête de développer un certain nombre de molécules dans l'indication cardiologique et il y a beaucoup plus de malades que dans l'indication neurologique. Peut-être qu'il y aura encore une place dans cette situation-là. Pour la neuropathie on peut se poser cette question, mais je ne pourrais pas y répondre sans donner de comparaison.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Est-ce à dire que pour le moment vous n'allez pas switcher les patients qui sont sous patisiran au vutrisiran ?

Cécile Cauquil.- Si le médicament était disponible, l'objectif serait de switcher en priorité les patients qui ont des problèmes vis-à-vis du traitement, soit des problèmes pour venir à l'hôpital, pour être traités toutes les trois semaines, avec la prémédication, et peut-être à terme switcher les patients autres, mais cela dépend aussi de la disponibilité de la molécule.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai deux questions. Premièrement, Madame Cauquil, j'ai cru comprendre dans votre discours que patisiran et vutrisiran étaient la même molécule développée par le même laboratoire. La vraie question est qu'en fonction des

disponibilités de voie d'abord et ainsi de suite, l'AMM a l'air de se restreindre aux patients qui n'ont pas de possibilité de cette voie d'abord, pour ceux qui ne relèvent pas du patisiran.

Une des questions qui nous sont posées pour l'accès précoce est la suivante. Existe-t-il un traitement approprié ? Si vous donnez comme réponse que c'est la même molécule, la réponse est oui, il y a un traitement approprié. Si vous dites « oui, mais ce sont les patients qui ne peuvent pas bénéficier du patisiran », la réponse est non.

La deuxième remarque que je voulais faire est la suivante. C'est que le même laboratoire a développé givosiran pour les porphyries aiguës, publié dans le New England Journal of Medicine de 2020. La revue Amyloid n'a qu'un impact factor de 4. Ceci n'est-il pas le reflet des difficultés méthodologiques de cette étude HELIOS, à savoir que le groupe placebo est un groupe placebo de substitution et que n'ayant pas pu placer cette étude dans le New England et on va vers Amyloid ? Est-ce cela, la réponse ?

Cécile Cauquil.- Pour répondre au premier point, il s'agit de molécules équivalentes avec des modifications qui ont été apportées à l'ARN interférent pour qu'il puisse avoir une autre voie d'administration et une durée d'efficacité plus longue, ce qui change les modalités d'administration, mais compte tenu de ces différences il y a tout de même des patients qui ne pourraient pas recevoir le patisiran mais qui pourraient recevoir le vutrisiran. Ce sont les patients qui ont un problème d'accès veineux, les patients qui présentent des réactions liées à la perfusion, les patients qui ont une contre-indication éventuelle à la prémédication sur la fragilité osseuse, sur le risque de surcharge cardiaque, par exemple. Ils ont une alternative mais qu'ils ne pourraient pas recevoir.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Votre réponse est donc qu'il n'existe pas de traitement approprié pour un certain nombre de malades. C'est cela ?

Cécile Cauquil.- Il existe un certain nombre de malades qui ne peuvent pas recevoir un traitement qui leur est approprié, oui, sur des problématiques de la complexité de l'administration du traitement par patisiran.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord. Quant aux aspects méthodologiques, je me réfère à mes collègues méthodologiste, évidemment. Ceci pourrait expliquer là où cette publication est sortie, dans le Journal Amyloid et non pas dans le New England contrairement à givosiran dans le traitement de la porphyrie qui a été un véritable breakthrough, c'est-à-dire une véritable avancée.

Pierre Cochat, Président.- Je suis très surpris aussi par le fait que l'indication pour le patisiran soit toutes les trois semaines, parce que les ARN interférents, du fait même de leur mode d'action, permettent d'attendre des délais beaucoup plus longs, puisqu'ils ont une durée d'effet beaucoup plus longue. L'autre produit le montre bien. C'est le cas pour beaucoup d'autres ARN interférents. Avez-vous une explication à cela ? Savez-vous si le patisiran est en cours d'étude sur des administrations moins fréquentes, voire beaucoup moins fréquentes ?

Cécile Cauquil.- Je crois que l'espacement toutes les trois semaines avait été décidé sur les données pharmacodynamiques qui avaient été faites dans l'étude de phase 2 qui montrait une réascension du taux de transthyrétine. Plusieurs dosages avaient été étudiés dans la

phase 1 puis la phase 2, avec une augmentation consécutive des dosages et des différents espacements et c'était suite à des données pharmacologiques et à une réévaluation de transthyrétine circulante dans le sang que cet espacement avait été choisi, à ma connaissance. À ma connaissance, il n'y a pas d'étude en cours sur un espacement différent du patisiran.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. A priori, il n'y a pas d'autre question. Nous vous remercions beaucoup pour votre intervention et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Cécile Cauquil quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des questions ou commentaires ?

Michel Clanet, Vice-Président.- En fait, dans le cadre de la demande du laboratoire sur l'accès précoce, la question est chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles. Je pense qu'elle a finalement bien défini cette situation, parce qu'il y a quelque chose qui me gêne dans ce qu'elle avait écrit dans son rapport. Ce sont les gens qui sont un peu éloignés, qui ne peuvent pas venir faire le patisiran parce qu'ils sont un peu éloignés de l'hôpital.

Je pense qu'autant on peut considérer que les patients qui pour des raisons médicales strictes ne peuvent pas avoir recours au patisiran puissent bénéficier de ce traitement en accès précoce et je l'accepte, autant, si c'est pour des raisons de facilité de déplacement ou de choses comme cela, à ce moment-là on va dépasser largement le cadre de l'accès précoce tel qu'il est proposé ou tel qu'il est demandé. C'est la première question.

La deuxième question, plus généralement, est de savoir quel est le niveau d'acceptation méthodologique que nous faisons par rapport à cette étude, qui à l'évidence est une étude de moins bonne qualité d'un médicament qui finalement se rapproche très fortement du premier. L'assimilons-nous au premier ?

J'avais tendance à dire « oui », clairement. En particulier, je crois quand même que même si les méthodologistes vont sauter au plafond en entendant ce que je dis, les ARN interférents agissent par le fait que cela diminue de manière significative le taux de la protéine anormale, qui se dépose de manière moins importante. Ce qui me rassure un peu c'est que l'effet biologique qui est un marqueur intermédiaire je suis d'accord, donne quand même le sentiment que cet ARN interférent a le même niveau biologique d'action.

Dernier point, et nous n'en avons pas parlé du tout, l'étude se poursuit sur 48 mois. D'ailleurs, ils ont rerandomisé les patients pour les traiter soit 3 mois soit 6 mois, et nous aurons des résultats en 2026, ce qui nous permettrait ou nous permettra de revoir le dossier après un délai plus long d'utilisation.

J'aurais tendance à dire « oui, j'assimile ces deux médicaments », en sachant que ce sont des ARN interférents qui sont proches. Bien sûr, nous ne sommes pas dans les génériques, nous sommes dans autre chose, mais j'aurais tendance à dire « oui ». Néanmoins, j'entends bien les difficultés qu'il y a sur le plan méthodologique.

Pierre Cochat, Président.- Ce que tu viens de dire sur le biomarqueur est important aussi, à mon avis. Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je serais assez d'accord avec ce qu'a dit Michel pour l'accès précoce, même si nous n'avons pas de preuve très solide sur cet intitulé particulier. En ce qui concerne le droit commun, je sais que c'est une décision toujours difficile, mais cela ne relèverait-il pas d'une situation conditionnelle ? Nous avons un produit qui est très probablement efficace, nous avons une démonstration clinique à ce stade qui est modeste voire plus que modeste, et nous savons que derrière, en 2025 ou 2026, nous aurons des preuves plus solides avec le suivi à long terme de l'étude HELIOS-A.

Il faut quand même souligner aussi, même si ce ne sont plus les patients neurologiques, qu'il y a une étude HELIOS-B en cours. Vous vous rappelez qu'avec tafamidis, nous avions une évaluation qui n'était pas terrible pour la neuropathie, mais qu'ensuite ils avaient mené une étude de morbidité chez les patients avec atteinte cardiaque et que cette étude avait abouti à une ASMR II car il y avait un impact majeur sur la morbidité.

Le laboratoire est en train de faire la même étude avec HELIOS-B sur 565 patients avec atteinte cardiaque, une étude de morbidité dont les résultats sont attendus en 2025. Nous aurons quand même des résultats importants dans les prochaines années. Dans l'immédiat, ne faut-il pas nous limiter à une ASMR conditionnelle ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, conditionnelle ou en demandant à le réévaluer quand ils auront des données supplémentaires.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est ce qui avait été fait pour ONPATTRO à l'époque. L'avis n'avait pas été conditionnel, mais il y avait une phrase précisant que nous avons conscience qu'il y avait une étude en cours qui apporterait des données intéressantes et que la CT était demandeuse de ces données une fois qu'elles seraient disponibles et qu'elle verrait ce qu'elle en ferait à ce moment-là.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais ONPATTRO avait dès le départ un design beaucoup plus solide, qui était une comparaison avec randomisation 2 pour 1 versus placebo, que nous n'avons pas ici. L'étude HELIOS est méthodologiquement beaucoup plus faible que l'étude APOLO.

Pierre Cochat, Président.- Nous sommes d'accord.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est exact.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour le conditionnel, dans la doctrine, il faut que le besoin soit non couvert. Sommes-nous vraiment dans ce cas ? Pouvons-nous considérer que le besoin est non couvert alors que nous avons d'autres produits ?

Pierre Cochat, Président.- Il est partiellement non couvert.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a quand même des alternatives. Dans l'AMM, ce n'est pas en cas d'impossibilité. C'est juste en stade 1 ou 2, donc il y a quand même des alternatives.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais c'est pour les patients qui tolèrent mal ou à qui on ne peut pas administrer les autres, si on respecte l'indication.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Là, nous parlons du droit commun. Dans l'indication AMM, le besoin est couvert par ONPATTRO. C'est la même indication AMM.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est exactement la même, oui.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est exact.

Michel Clanet, Vice-Président.- L'autre solution est de limiter le périmètre dans le droit commun.

Clara Locher, membre de la CT.- Nous n'avons pas plus de données. C'est ce qui est compliqué.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Nous avons zéro donnée.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est-à-dire que nous limitons le périmètre aux patients qui ne peuvent pas utiliser le patisiran.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est ce qui est marqué.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais c'est dans l'accès précoce. Le droit commun est large.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour vous rappeler la doctrine, même si c'est un passage que vous connaissez tous, dans le traitement approprié pour l'accès précoce nous avons indiqué dans la doctrine HAS qu'une alternative thérapeutique n'est pas considérée comme un traitement approprié dès lors que le médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce permettrait de simplifier le parcours de soins ou d'avoir un impact organisationnel, par exemple le parcours de soins ville-hôpital. C'est quelque chose qui permettrait, si vous le souhaitez, d'écarter les autres.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est pour l'accès précoce.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pour le droit commun, est-ce qu'on ne peut pas mettre la même indication ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, cela ne me choquerait pas de limiter le droit commun comme l'est l'accès précoce.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je trouve super compliqué de donner un SMR et une ASMR dans un périmètre pour lequel nous n'avons aucune donnée. Nous ne savons pas s'il ne va pas y avoir des réactions croisées. Nous n'avons pas de données sur les gens qui switchent d'ONPATTRO à vutrisiran.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Excusez-moi, mais nous parlons de quelques centaines de patients suivis dans des centres de référence, donc nous pouvons demander s'il y a un registre et suivre dans le temps, mais nous pouvons aussi leur faire confiance sur les indications respectives.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je rappelle que ce sont des malades qui meurent en dix ans. Ces maladies sont graves. C'est grave et invalidant.

Clara Locher, membre de la CT.- Pour l'instant, nous n'avons pas de données de morbidité.

Pierre Cochat, Président.- Cela ne me choquerait pas que nous limitions le droit commun.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Nous pourrions le limiter dans la stratégie.

Pierre Cochat, Président.- Tu ne le limiterais que dans la stratégie ?

Thierno Diatta, pour la HAS.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pouvons éventuellement dire que nous le mettons après ONPATTRO parce que le niveau de preuve est moins bon et parce que nous avons seulement une non-infériorité sur un critère biologique. Nous pourrions dire « le niveau de preuve n'est pas suffisant pour le mettre au même niveau de la stratégie comme le demande le laboratoire ». Nous mettons éventuellement un SMR important et une ASMR V au même titre qu'ONPATTRO et une place dans la stratégie différente.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, c'est une idée, et nous pouvons demander de le revoir avec deux étapes, 2026 et HELIOS-B.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est une possibilité.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est une bonne idée, et dans l'accès précoce, si nous l'acceptons, il faut vraiment définir ce que sont les cas d'impossibilité d'administration en fonction de ce qu'elle a dit tout à l'heure, parce que je trouve que ce qu'elle avait mis dans son rapport est excessif.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce que le laboratoire avait mis sur les raisons demandées pour l'accès compassionnel en cours, c'était l'échec ou l'intolérance au tafamidis, un accès veineux difficile et risqué pour le patisiran, l'intolérance au patisiran ou à la prémédication et des comorbidités qui poseraient problème avec inotersen.

Pierre Cochat, Président.- C'est bien cerné.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si on regarde les pourcentages, il y a 500 patients à traiter par ce type de médicament, par le patisiran. Il y a 10 % des patients sous patisiran qui sont dans ces situations, donc il n'en reste plus que 50. Sur ces 50 patients, si nous regardons toutes les contre-indications, il n'en reste pas beaucoup.

Pierre Cochat, Président.- Comme le dit Jean-Pierre, ce sont des patients ultra filtrés par les centres de référence.

Michel Clanet, Vice-Président.- Absolument.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ils vont tous les switcher. Non ? C'est ce qu'elle a plus ou moins dit.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Probablement.

Pierre Cochat, Président.- Non.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Elle a dit « en priorité, on switchera en fonction de la disponibilité », mais sinon, on a compris qu'ils seraient tous switchés, je pense.

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, je ne l'ai pas compris comme cela.

Pierre Cochat, Président.- Non, je n'ai pas compris cela. Elle disait que justement, nous n'avions pas de comparaison entre patisiran et l'autre et que ce fait, ce n'était pas très confortable de les switcher directement. Elle disait qu'elle était ouverte mais qu'elle n'était pas d'accord avec les arguments dont nous disposions actuellement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Savons-nous combien il y a de patients traités par patisiran actuellement ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai pas l'information.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est là que les PROMs et l'expérience des patients peuvent vraiment faire la différence en termes de données disponibles.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est sûr, parce que là il y a une part de fardeau du traitement qui est importante.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai oublié de lui poser la question du registre.

Pierre Cochat, Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je n'ai pas compris sur quel critère vous mettiez un SMR important, Michel, puisque c'est toi qui le proposais. Sur quoi mettriez-vous un SMR important ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je considère que c'est un médicament qui démontre de façon méthodologiquement moins correcte que le précédent, mais je suis convaincu par les éléments pour dire que ce produit est un ARN interférent qui a le même niveau d'efficacité. Je dis SMR important, oui.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai que ce n'est pas là-dessus que nous devons raisonner habituellement, mais l'impact majeur et robuste sur le biomarqueur est quand même vraiment important. Dans cette maladie, je crois que nous avons beaucoup d'éléments pour dire que c'est un prédicteur clinique essentiel.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous devons nous baser un peu sur les niveaux de preuve, sur le SMR. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, bien sûr, tu as raison, mais le niveau de preuve sur le biomarqueur, nous l'avons.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Cela veut dire que tu le positionnes au même niveau que patisiran alors que ce n'est pas du tout ce que j'ai entendu.

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, nous le positionnons avec un SMR important et une ASMR V, et dans la stratégie nous écrivons qu'il est après ONPATTRO.

Pierre Cochat, Président.- C'est cela.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous ferions l'ASMR V versus ONPATTRO puisqu'il y a une étude comparative.

Michel Clanet, Vice-Président.- Versus ONPATTRO, oui.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- La non-infériorité sur le critère biologique était-elle hiérarchisée ?

Clara Locher, membre de la CT.- C'était hiérarchisé, oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était déclaré descriptif, clairement. C'est ce qu'ils mettent dans l'article. Ils disent que c'est descriptif et qu'il n'y aura pas d'analyse statistique qui sera faite. Ils l'ont faite quand même.

Clara Locher, membre de la CT.- Pour moi, elle était quand même prévue au protocole.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils disent qu'elle est prévue à des fins descriptives. Je suis désolée, cela ne veut rien dire. J'attire votre attention sur le fait que je ne sais pas ce que veut dire le mot « descriptif ».

Clara Locher, membre de la CT.- En tout cas, il y avait une marge de non-infériorité et c'était le sixième critère de jugement dans la stratégie de maîtrise du risque alpha.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ecoute, ils ont mis dans l'article que c'était descriptif.

Clara Locher, membre de la CT.- Pourtant, ce qui est bizarre, c'est qu'ils avaient d'autres critères de jugement considérés comme purement exploratoires, mais celui-là n'y était pas. J'ai vraiment compris que dans le plan d'analyse statistique, il était testé.

Michel Clanet, Vice-Président.- Reprends l'EPAR, Sylvie. C'est dans l'EPAR.

Clara Locher, membre de la CT.- Il est dans l'EPAR.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai lu essentiellement l'article, et dans l'article ils disent autre chose.

Clara Locher, membre de la CT.- Globalement, j'ai eu du mal. Il y a deux study reports, il y a deux SAP. C'est effectivement un peu brouillon.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je me suis référé à l'EPAR, que j'ai relu attentivement.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Est-ce que nous n'avons pas les contraintes d'une maladie orpheline, quand même ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Le médicament a été considéré comme un médicament orphelin. Non ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Alors faire une étude de non-infériorité avec 2 000 cas, ce n'est pas possible.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai été sensible à cet argument aussi. Des neuropathies amyloïdes, il n'y en a pas beaucoup, c'est vrai. Est-ce que cela justifie un protocole comme cela ? Je ne sais pas si Sylvie l'aurait accepté si elle avait été à l'ONPATTRO. Ils l'ont discuté pendant pas mal de temps donc je ne sais pas, mais nous avons accepté des éléments dans le cancer plus vulnérables que cela, me semble-t-il.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous votions en commençant par le droit commun. Il faut aussi que nous votions l'ISP.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Restreignons-nous le périmètre ou pas ?

Pierre Cochat, Président.- Non, dans la stratégie. Nous votons l'ASMR par rapport à ONPATTRO et nous votons l'ISP. Il me semble que nous avons mis l'ISP pour les autres.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Les revendications du laboratoire étaient un SMR important, une ASMR III et un ISP.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est une ASMR III « comme ONPATTRO ».

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est cela. Il s'aligne à ONPATTRO.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Cela revient donc à peu près au même de mettre une ASMR V versus ONPATTRO.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est un peu différent quand même.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est un peu différent. Ce serait probablement interprété différemment par le CEPS.

Pierre Cochat, Président.- Je pense que nous ne pouvons pas le mettre au même titre qu'ONPATTRO.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Une ASMR III « comme ONPATTRO », cela voudrait dire que nous avons un même niveau de connaissance et de démonstration. Or, ce n'est pas le cas.

Pierre Cochat, Président.- Je crois que nous ne pouvons pas mettre une ASMR III « comme ».

Sophie Kelley, pour la HAS.- En effet. Vu la restriction que nous allons mettre dans la stratégie thérapeutique, l'ASMR V est plus logique.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est mieux, je suis tout à fait d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP, nous avons 18 voix favorables et 2 voix défavorables. Pour le SMR, il y a 11 voix pour un SMR important et 9 voix pour un SMR modéré. Pour l'ASMR, il y a 20 voix pour une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Très bien, merci. Je propose que nous votions l'accès précoce globalement et nous y reviendrons si c'est négatif.

Michel Clanet, Vice-Président.- À condition que nous définissions bien le périmètre, comme nous l'avons dit tout à l'heure, parce que sinon il y a des traitements appropriés.

Pierre Cochat, Président.- C'est celui que le chef de projet a mis sur la diapositive.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Le périmètre restreint correspond à la demande du laboratoire, donc nous pourrions nous baser sur la demande du laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous sommes bien d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 14 voix favorables à l'accès précoce et 6 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

[...]

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Le chef de projet voulait intervenir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, très rapidement. Concernant l'accès précoce AMVUTTRA et le PUT-RD, nous allons bien sûr intégrer dans les critères d'éligibilité la restriction qui a été évoquée par l'autre chef de projet.

Concernant le recueil de variables d'efficacité, nous vous proposons de nous calquer sur ce qui avait été fait par l'ANSM dans le cadre de l'accès compassionnel en simplifiant et en ne collectant qu'une seule échelle de qualité de vie. Selon notre experte externe, R-ODS sur le

handicap était plus pertinente que l'autre échelle de qualité de vie utilisée dans l'étude clinique, donc nous vous proposons un recueil simplifié, mais avec quand même de la qualité de vie, en l'état le questionnaire R-ODS.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce que les usagers se sont prononcés sur le questionnaire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous avons un retour d'une association de patients qui préconisait d'avoir un recueil de qualité de vie pour prendre en compte le handicap, la qualité du sommeil, etc., parce que lors du dépôt du dossier par le laboratoire, le laboratoire avait retiré le recueil de variables d'efficacité et de qualité de vie étant donné que c'était un accès précoce post-AMM. Ils étaient donc demandeurs d'avoir des PROMs là-dessus.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sont-ils d'accord avec ces questionnaires ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Sans préciser le questionnaire à utiliser.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire