

Décision n°2023.0470/DC/SEM du 14 décembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité AMVUTTRA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 14 décembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0466 du 8 décembre 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ALNYLAM FRANCE SAS reçue le 8 septembre 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 15 septembre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 20 septembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 21 septembre 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 décembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 8 décembre 2022 à la spécialité AMVUTTRA 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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

Fait le 14 décembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****vutrisiran****AMVUTTRA 25 mg,****Solution injectable en seringue pré-remplie****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Projet d'avis - 6 décembre 2023**

1

- Amylose héréditaire à transthyrétine
- Adulte

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce d'AMVUTTRA (vutrisiran) 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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données du PUT-RD	4
4.	Discussion	5
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	5
6.	Annexes	Erreur ! Signet non défini.

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	Vutrisiran (N07XX18) AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie – B/1 seringue préremplie de 0,5 ml (CIP : 34009 302 604 9 4)
Laboratoire	ALNYLAM FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 8/12/2022 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « Traitement de l'amylose héréditaire à transthyré-tine (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 »¹. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. AMVUTTRA (vutrisiran) a obtenu une AMM dans une indication plus large que celle de l'accès précoce, à savoir le « traitement de l'amylose héréditaire à transthyré-tine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneu-ropathie de stade 1 ou de stade 2 » le 15/09/2022. En date du 14/12/2022 la CT a rendu un avis favorable² au remboursement, et a octroyé un SMR important et une ASMR V versus ONPATTRO (patisiran) dans l'indication de l'AMM, avec un intérêt de santé publique notamment du fait d'un impact attendu sur l'organisation des soins, par rapport aux alternatives disponibles, notamment ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen), compte tenu du mode d'administration d'AMVUTTRA (vutrisiran) par voie sous-cutanée tous les 3 mois.
AMM (Autorisation de mise sur le mar-ché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2022 Plan de gestion des risques
Conditions et sta-tuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière – Prescription réservée aux spécialistes en neurologie Statuts particuliers – Médicament orphelin (octroi le 25/05/2018 et confirmation le 10/08/2022) – Autorisations d'accès compassionnels (octroi le 22/04/2022 par l'ANSM)
Posologie dans l'in-dication évaluée	« Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un autre médicament du système nerveux.
Informations au ni-veau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dos-sier :

¹ Décision n°2022.0466/DC/SEM du 8 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisa-tion d'accès précoce de la spécialité AMVUTTRA.

² Avis de la Commission de la Transparence – AMVUTTRA

	En Europe, AMVUTTRA (vutrisiran) est pris en charge en Allemagne, en Angleterre, en Italie et en Espagne. Aux Etats-Unis, AMVUTTRA a une AMM depuis le 13/06/2022 dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine avec polyneuropathie. »
Autre indication de l'AMM	« sans objet »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 6 décembre 2023. – Contribution de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 8/12/2022 au 8/08/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible d'AMVUTTRA (vutrisiran) dans l'indication de l'AMM est estimée à 500 patients.
Nombre de patients ayant complété	– la fiche de demande : 142 patients – la fiche d'initiation : 86 patients ont été exposés au traitement – au moins une fiche de suivi : 24 patients
Durée médiane et moyenne d'exposition au traitement	2,5 mois
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	24 patients.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, l'âge moyen des 86 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée était de 65,3 ans et 67,6 % étaient des hommes.

Le délai moyen entre le diagnostic de la maladie et la mise sous traitement était de 6,3 ans.

A l'inclusion, l'indice de performance de Karnofsky médian était de 70,0 %, 100 % des patients avaient une polyneuropathie et 54,2 % présentaient une maladie en cours de progression. L'information concernant le score PND (Peripheral Neuropathy Disability) était manquante chez 89,5% des patients, 3 patients avaient un score PND de I, 4 patients avaient un score PND de II et 2 patients avaient un score PND de IIIa. Le score NIS (Neuropathy Impairment Score) moyen était de 26,04. Le score R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) à l'initiation a été fourni pour 81,4 % des patients (N=70), ce score moyen était de 72,3.

Les prescripteurs étaient des neurologues exerçant majoritairement dans des CHU.

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie d'AMVUTTRA (vutrisiran) était de 25 mg tous les 3 mois, soit la posologie préconisée dans l'AMM.

À la date du cut-off, aucune interruption temporaire de traitement ou de modification de posologie n'a été signalée pour les 24 patients avec au moins une fiche de suivi complétée (qui représentaient 27,9 % des patients exposés).

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le score PND et le score NIS :

- **concernant le score PND**, au M3 les données étaient manquantes chez 62 patients (72,1%), 7 patients avaient un score PND de I (8,1%), 15 patients avaient un score PND de II (17,4 %) et 2 patients avaient un score PND de III (2,3%).
- **concernant le score NIS**, le score au début du traitement n'a été fourni que pour 23 patients exposés (26,7 %). Le score NIS au suivi M3 n'a été fourni que pour 6 de ces 23 patients. Le score NIS médian au M3 chez 6 patients était de 17,5 (min : 4 ; max : 52) ; la variation absolue médiane était de -1,5.

La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire portant sur le handicap par le **score R-ODS**.

L'analyse était limitée car seuls 21 patients (24,4 % des patients exposés) avaient un score R-ODS fourni au début du traitement et lors du suivi au M3. Le score R-ODS au M3 médian était de 85,4.

Sur la base de ces 21 patients, la variation médiane du score R-ODS au M3 était de 0,0 (min : -10,4 ; max : 20,8).

Profil de tolérance

Un effet indésirable a été rapporté et enregistré dans la base de données de pharmacovigilance. Cet EI a été considéré comme non grave ; il s'agissait d'un trouble au site d'injection.

Aucun effet indésirable n'a conduit à une réduction de dose, une interruption ou à un arrêt définitif de traitement sur la période de suivi.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

A la date du 2^{ème} rapport PBRR portant sur la période du 13 décembre 2022 au 12 juin 2023, aucune information de tolérance n'a été de nature à remettre en cause le bénéfice risque de ce médicament.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 8/12/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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. D'après le réseau AT-TReuNET, le nombre de patients diagnostiqués en France, en 2014, était d'environ 700, dont 500 symptomatiques et 200 asymptomatiques.

5.2 Absence de traitement approprié

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.

5.3 Impossibilité de différer la 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.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, 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. Son profil de tolérance est acceptable.
- 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.
- et il comble un besoin médical non couvert

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de 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 ».

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.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée d'un an.

AMVUTTRA 25 mg., 6 décembre 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr