
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce - AMVUTTRA®

(Vutrisiran)

Rapport n°1 – Période du 08 Décembre 2022 au 08 août 2023

1- Introduction

Le 08 décembre 2022, la Haute Autorité de Santé a délivré une autorisation d'accès précoce (AP) pour le médicament AMVUTTRA® 25 mg, solution injectable en seringue préremplie (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 ».

Le premier patient a été inclus dans l'AP le 08 février 2023.

Le 15 septembre 2022, AMVUTTRA® a obtenu une AMM européenne centralisée 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 ».

Le présent rapport est le premier de l'AP. La période couverte par le rapport s'étend du 08 Décembre 2022 (date d'octroi de l'AP) au 08 août 2023 (date butoir de fin de période du rapport (cut-off)) et équivaut à la période cumulée dans la mesure où il s'agit du premier rapport.

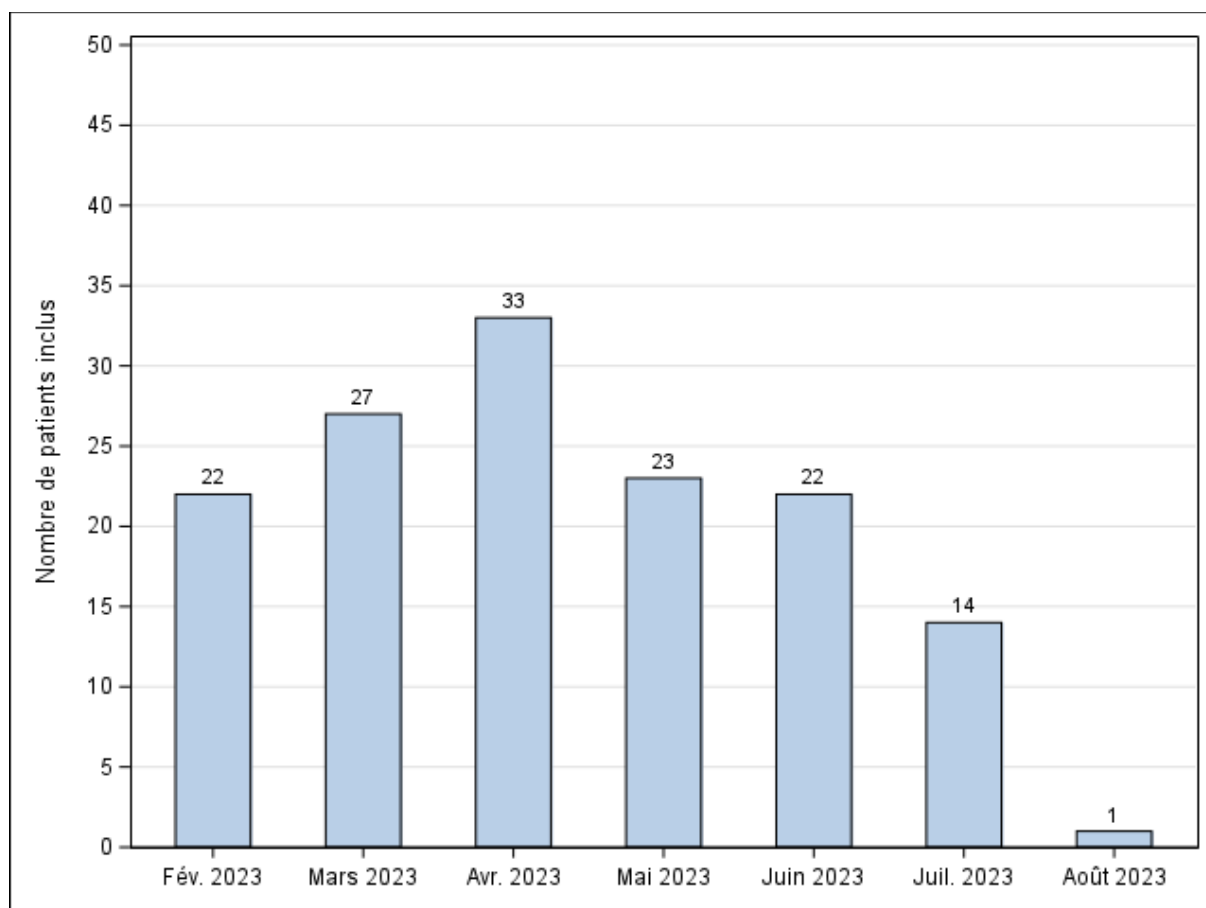
2- Données recueillies dans le cadre de l'AP

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période, 150 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 142 patients ont été inclus. Les inclusions mensuelles sont présentées dans la **Figure 1**.

Figure 1 : Inclusions mensuelles des patients



** Les mois de février 2023 et août 2023 sont incomplets car l'AP a démarré le 08/02/2023 et le cut-off pour le 1er rapport périodique a eu lieu le 08/08/2023.*

Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 86 patients (considérés comme des patients exposés), soit 60.6 % des patients inclus. La durée médiane de suivi des patients exposés était de 2.5 mois.

Sur les 142 patients inclus, 17 (12%) avaient déjà été traités auparavant par vutrisiran et 125 (88%) étaient de nouveaux patients dans l'AP.

Les patients précédemment traités par vutrisiran pouvaient avoir été traités :

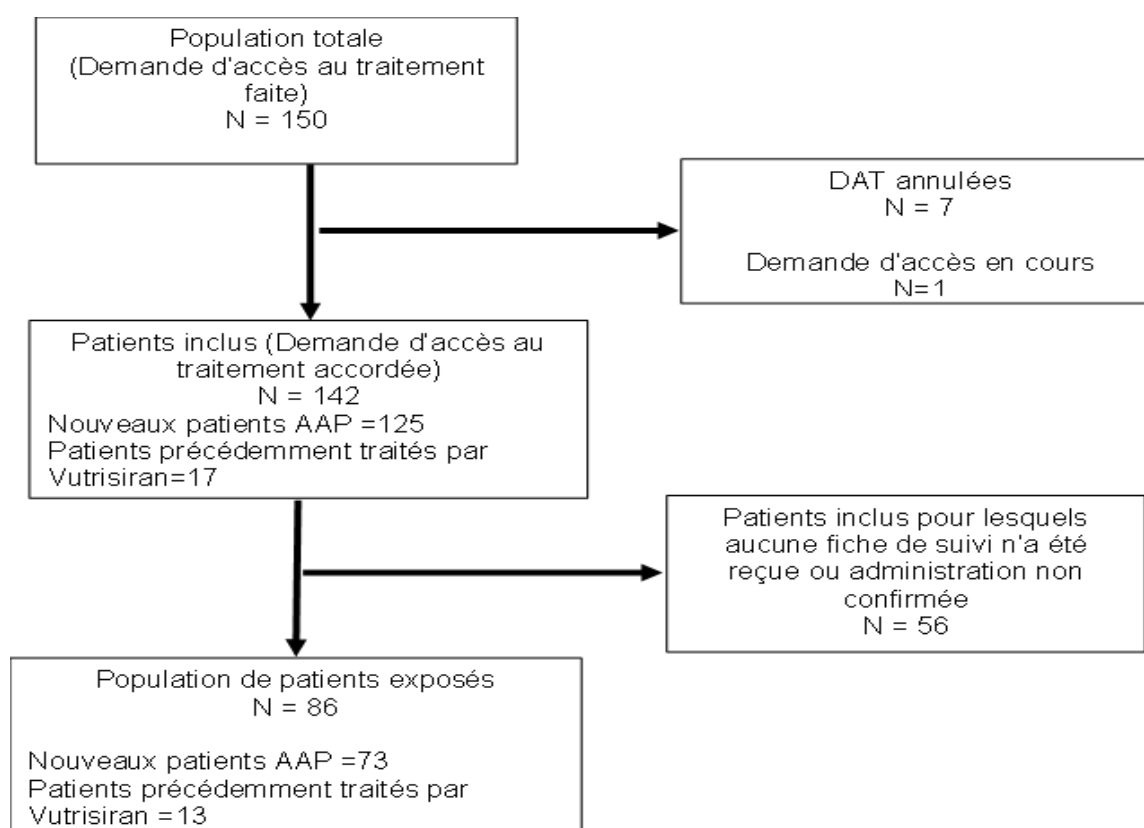
- dans le cadre de l'essai clinique HELIOS-A puis dans la période d'extension de l'essai clinique avant de passer dans l'AP actuel

ou

- dans le cadre de l'accès compassionnel avant de passer dans l'AP actuel.

La répartition des patients sur la période est présentée dans la **Figure 2**.

Figure 2: Disposition des patients (Période)



Le nombre de fiches de suivi reçues au cours de la période est détaillé dans le **Tableau 1**.

Tableau 1: Nombre de fiches reçues pour les patients inclus

Fiches	Patients inclus (N=142)		
	Patients précédemment traités (N=17)	Nouveaux patients de l'AP (N=125)	Total (N=142)
Demande d'accès au traitement (DAT)	17 (100.0%)	125 (100.0%)	142 (100.0%)
Fiche d'initiation du traitement	13 (76.5%)	73 (58.4%)	86 (60.6%)
Fiche de suivi M3	5 (29.4%)	19 (15.2%)	24 (16.9%)

Caractéristiques générales des patients

Tableau 2: Caractéristiques générales des patients inclus

Variables		Patients précédemment traités par Vutrisiran (N=17)	Nouveaux patients AAP (N=125)	Total (N=142)
Age (ans)	N	17	125	142
	Moyenne $\pm$ ET	65.4 $\pm$ 11.0	65.3 $\pm$ 12.2	65.3 $\pm$ 12.0
	Médiane	65.0	68.0	68.0
	Q1 ; Q3	62.0 ; 74.0	59.0 ; 74.0	59.0 ; 74.0
	Min. ; Max.	39 ; 79	29 ; 87	29 ; 87
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Age (en classes)	[18;40[	1 (5.9%)	6 (4.8%)	7 (4.9%)
	[40;60[	3 (17.6%)	28 (22.4%)	31 (21.8%)
	60 ans et plus	13 (76.5%)	91 (72.8%)	104 (73.2%)
Sexe	Féminin	7 (41.2%)	39 (31.2%)	46 (32.4%)
	Masculin	10 (58.8%)	86 (68.8%)	96 (67.6%)

Tableau 3 : Grossesse ou Allaitement / Femmes en âge de procréer – Patients inclus

Variable(s)		Patients précédemment traités (N=7)	Nouveaux patients de l'AP (N=39)	Total (N=46)
Grossesse ou Allaitement	Non	7 (100.0%)	39 (100.0%)	46 (100.0%)
Femme en âge de procréer avec contraception efficace	Non	6 (85.7%)	27 (69.2%)	33 (71.7%)
	Oui	1 (14.3%)	12 (30.8%)	13 (28.3%)

Caractéristiques de la maladie

Tableau 4 : Histoire de la maladie – Patients inclus

Variables		Patients précédemment traités par Vutrisiran (N=17)	Nouveaux patients AAP (N=125)	Total (N=142)
Confirmation du diagnostic par un test génétique	Oui	17 (100.0%)	125 (100.0%)	142 (100.0%)
Ancienneté du diagnostic (années)	N	17	125	142
	Moyenne ± ET	6.7 ± 3.8	6.3 ± 5.6	6.3 ± 5.4
	Médiane	5.4	5.1	5.3
	Q1 ; Q3	4.6 ; 8.0	2.4 ; 7.9	2.8 ; 8.0
	Min. ; Max.	1 ; 14.3	0.1 ; 33.8	0.1 ; 33.8
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Indice de performance de Karnofsky (%)	N	17	125	142
	Moyenne ± ET	71.8 ± 11.9	70.4 ± 12.7	70.6 ± 12.6
	Médiane	80.0	70.0	70.0
	Q1 ; Q3	60.0 ; 80.0	60.0 ; 80.0	60.0 ; 80.0
	Min. ; Max.	50 ; 90	30 ; 100	30 ; 100
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Indice de performance de Karnofsky (en classes)	30	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)
	40	0 (0.0%)	3 (2.4%)	3 (2.1%)
	50	2 (11.8%)	9 (7.2%)	11 (7.7%)
	60	3 (17.6%)	26 (20.8%)	29 (20.4%)
	70	3 (17.6%)	39 (31.2%)	42 (29.6%)
	75	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)
	80	8 (47.1%)	32 (25.6%)	40 (28.2%)
	90	1 (5.9%)	12 (9.6%)	13 (9.2%)
	95	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)
	100	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Présence d'une polyneuropathie	Oui	17 (100.0%)	125 (100.0%)	142 (100.0%)
Maladie en progression	Non	13 (76.5%)	52 (41.6%)	65 (45.8%)
	Oui	4 (23.5%)	73 (58.4%)	77 (54.2%)
Stade de la maladie - FAP - à la DAT	1	10 (58.8%)	63 (50.4%)	73 (51.4%)
	2	6 (35.3%)	59 (47.2%)	65 (45.8%)

Variables		Patients précédemment traités par Vutrisiran (N=17)	Nouveaux patients AAP (N=125)	Total (N=142)
	3	1 (5.9%)	3 (2.4%)	4 (2.8%)
Stade de la maladie - PND - à la DAT	I	5 (29.4%)	18 (14.4%)	23 (16.2%)
	II	7 (41.2%)	59 (47.2%)	66 (46.5%)
	IIIa	3 (17.6%)	22 (17.6%)	25 (17.6%)
	IIIb	1 (5.9%)	24 (19.2%)	25 (17.6%)
	IV	1 (5.9%)	2 (1.6%)	3 (2.1%)
Score NIS - à la DAT	N	17	124	141
	Moyenne ± ET	33.015 ± 19.519	36.452 ± 19.673	36.037 ± 19.618
	Médiane	31.000	36.000	34.250
	Q1 ; Q3	19.000 ; 41.250	20.500 ; 49.000	20.000 ; 49.000
	Min. ; Max.	6 ; 72	2 ; 80.5	2 ; 80.5
	Manquant	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)

**Parmi les patients inclus, 4 patients avaient un FAP (Familial amyloidotic polyneuropathy) de stade 3 alors que le vutrisiran dans l'AP est indiqué pour les patients ayant une polyneuropathie de stade 1 ou 2.*

Les patients concernés étaient les suivants :

- 005-0029 : le patient avait déjà été traité par vutrisiran dans le cadre de l'accès compassionnel ou dans un essai clinique avant l'AP. Selon le RCP de l'UE, le vutrisiran peut être administré aux patients dont la maladie évolue vers une polyneuropathie de stade 3, à la discrétion du médecin après évaluation globale des bénéfices et des risques.

Ce patient ayant déjà été traité par vutrisiran dans le cadre de l'accès compassionnel ou de l'essai clinique, en prenant en compte la section du RCP citée ci-dessus, cette situation n'est pas considérée comme un cas d'utilisation hors-AMM.

- 005-0049 : pour ce patient, un FAP de stade 3 a été rapporté par le médecin, mais le score PND (PolyNeuropathy Disability) était de 1 et le NIS (Neuropathy Impairment Score) de 14. Le médecin a confirmé le FAP de stade 3 en raison d'une dysautonomie très sévère, malgré de légères lésions neuromusculaires. Enfin, le patient n'avait pas été traité auparavant par vutrisiran dans le cadre de l'accès compassionnel ou dans un essai clinique avant l'AP donc il n'était pas éligible pour acceptation dans l'AP.

- 014-0001 : ce patient n'avait pas été traité auparavant par le vutrisiran et n'était donc pas éligible pour l'acceptation dans l'AP.

- 005-0006 : ce cas est toujours en cours d'investigation concernant l'administration préalable de vutrisiran avant l'AP.

Étant donné qu'AMVUTTRA® est indiqué dans les polyneuropathies de stade 1 ou 2 en début de traitement, ces cas ont été identifiés comme une utilisation potentielle non conforme à l'AMM et sont actuellement en cours d'investigation.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients à l'initiation du traitement – Patients exposés

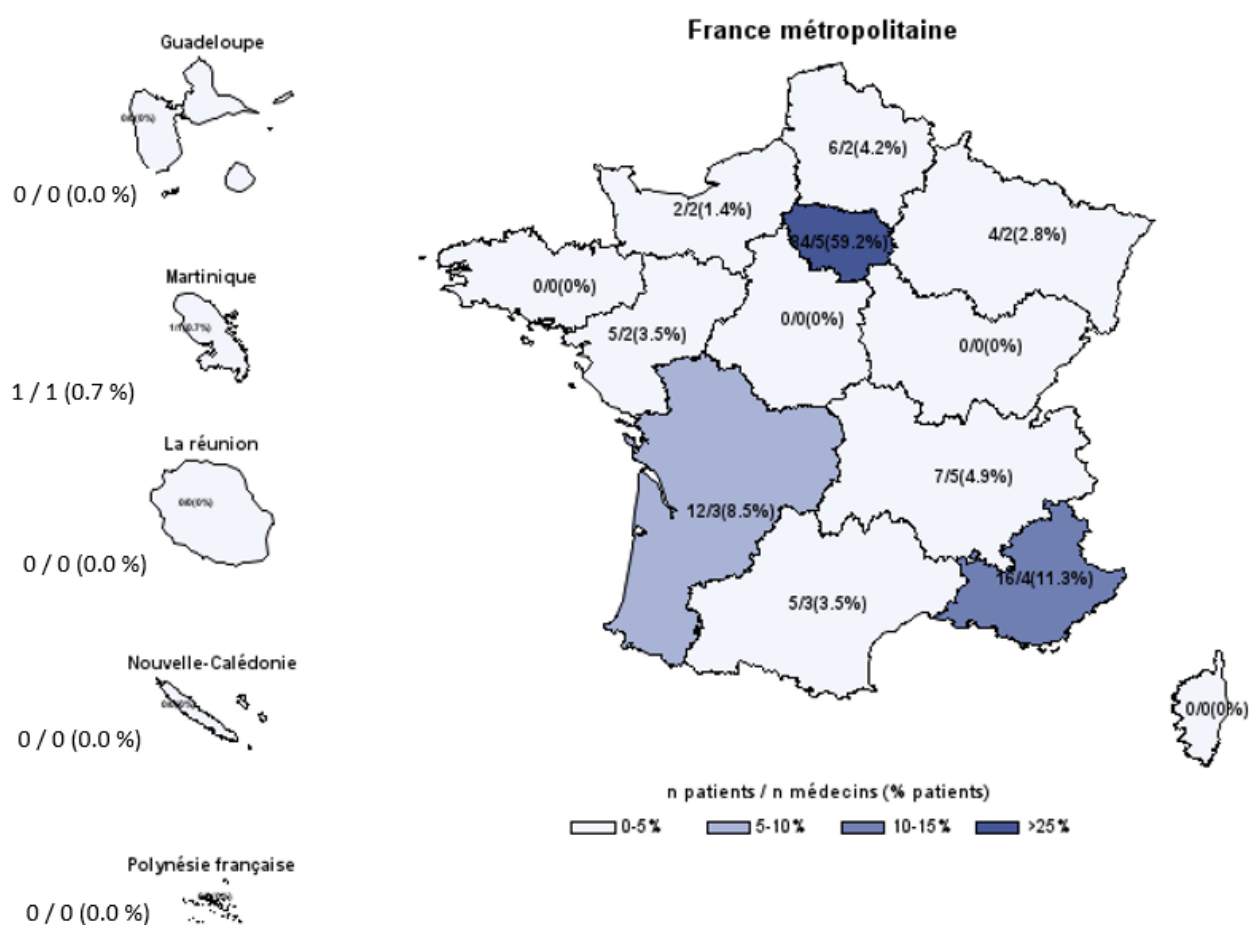
Variable(s)		Patients précédemment traités (N=13)	Nouveaux patients de l'AP (N=73)	Total (N=86)
Modifications majeures survenues depuis la DAT	Manquant	1 (7.7%)	1 (1.4%)	2 (2.3%)
	Non	12 (92.3%)	72 (98.6%)	84 (97.7%)
Stade de la maladie – PND à l'initiation	I	0 (0.0%)	3 (4.1%)	3 (3.5%)
	II	1 (7.7%)	3 (4.1%)	4 (4.7%)
	IIIa	0 (0.0%)	2 (2.7%)	2 (2.3%)
	Manquant	12 (92.3%)	65 (89.0%)	77 (89.5%)
Score NIS à l'initiation	N	4	19	23
	Moyenne ± ET	18.53 ± 19.28	27.60 ± 18.92	26.02 ± 18.86
	Médiane	13.00	22.50	22.00
	Q1 ; Q3	6.00 ; 31.07	14.00 ; 44.00	10.00 ; 44.00
	Min. ; Max.	2 ; 46.15	0 ; 67	0 ; 67
	Manquant	9 (69.2%)	54 (74.0%)	63 (73.3%)
Score de l'échelle globale R-ODS à l'initiation	N	10	60	70
	Moyenne ± ET	75.83 ± 27.65	71.67 ± 19.22	72.27 ± 20.44
	Médiane	84.40	75.00	76.05
	Q1 ; Q3	60.40 ; 95.80	56.30 ; 87.50	56.30 ; 89.60
	Min. ; Max.	12.5 ; 100	35.4 ; 100	12.5 ; 100
	Manquant	3 (23.1%)	13 (17.8%)	16 (18.6%)

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période couverte par ce rapport, 31 médecins ont fait au moins une demande d'accès au traitement. Sur les 31 médecins demandeurs, 29 (93,5%) ont été considérés comme actifs (au moins un patient inclus). Parmi les 29 médecins actifs, 18 ont eu au moins un patient exposé.

L'unité de pratique hospitalière des prescripteurs a été renseignée pour 96,6 % des médecins actifs et la plupart des unités rapportées étaient des unités de neurologie.

Figure 3: Distribution géographique des patients inclus et des médecins prescripteurs actifs



Le type de centre hospitalier où les prescripteurs actifs exerçaient est présenté dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Nombre de prescripteurs actifs par type de structure

Type de centres	Nombre de centres (N=18)	Nombre et % de médecins actifs (N=29)
CHU	14	24 (82.8%)
CHG	3	4 (13.8%)
Centres privés	1	1 (3.4%)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHG : Centre Hospitalier Général

Tableau 3 : Caractéristiques des médecins actifs

Variables		Total (N=29)
Région	Île-de-France	5 (17.2%)
	Auvergne-Rhône-Alpes	5 (17.2%)
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 (13.8%)
	Nouvelle-Aquitaine	3 (10.3%)
	Occitanie	3 (10.3%)
	Normandie	2 (6.9%)
	Hauts-de-France	2 (6.9%)
	Grand-Est	2 (6.9%)
	Pays de la Loire	2 (6.9%)
	Martinique	1 (3.4%)
Nombre de patients inclus par médecin	N	29
	Moyenne ± ET	4.9 ± 8.0
	Médiane	3.0
	Q1 ; Q3	1.0 ; 5.0
	Min. ; Max.	1 ; 42
	Manquant	0 (0.0%)
Unité de pratique hospitalière des prescripteurs	Manquant	1 (3.4%)
	Unité de neurologie	27 (93.1%)
	Pôle de neurosciences cliniques	1 (3.4%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 8 : Dosage à l'initiation du traitement – Patients exposés

Variable		Patients précédemment traités (N=13)	Nouveaux patients de l'AP (N=73)	Total (N=86)
Dosage à l'initiation du traitement: 1 seringue de 25mg tous les 3 mois	Oui	13 (100.0%)	73 (100.0%)	86 (100.0%)

Selon les données collectées sur la période, 24 fiches de suivi M3 ont été reçues dans le cadre de l'AP au cours de la période.

Tableau 9 : Interruptions temporaires du traitement et modifications de la posologie dans les fiches de suivi

Variables		Patients précédemment traités (N=5)	Nouveaux patients de l'AP (N=19)	Total (N=24)
Fiche de suivi M3 – Interruption temporaire de traitement	Non	5 (100.0%)	19 (100.0%)	24 (100.0%)
Fiche de suivi M3 – Modifications de posologie depuis la dernière visite	Non	5 (100.0%)	19 (100.0%)	24 (100.0%)

Tous les patients exposés ont reçu la dose recommandée à l'initiation du traitement : 25 mg tous les 3 mois.

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

Tableau 10 : Durée de traitement dans l'AP – Patients exposés

Variable		Patients précédemment traités (N=13)	Nouveaux patients de l'AP (N=73)	Total (N=86)
Durée de traitement dans l'AP (mois)	N	12	73	85
	Moyenne ± ET	2.71 ± 0.91	2.53 ± 1.53	2.56 ± 1.46
	Médiane	2.55	2.30	2.50
	Q1 ; Q3	2.20 ; 3.50	1.10 ; 3.90	1.30 ; 3.80

Variable	Patients précédemment traités (N=13)	Nouveaux patients de l'AP (N=73)	Total (N=86)
Min. ; Max.	1.1 ; 3.8	0.1 ; 5.3	0.1 ; 5.3
Manquant	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)

* Une demande est en cours concernant la donnée manquante

La durée médiane de traitement dans l'AP était de 2,50 mois (min : 1,30 ; max : 3,80).

Au cours de la période de référence, aucun patient n'ayant interrompu le vutrisiran, la durée médiane de traitement dans l'AP était similaire à la durée médiane du suivi.

c. Données d'efficacité

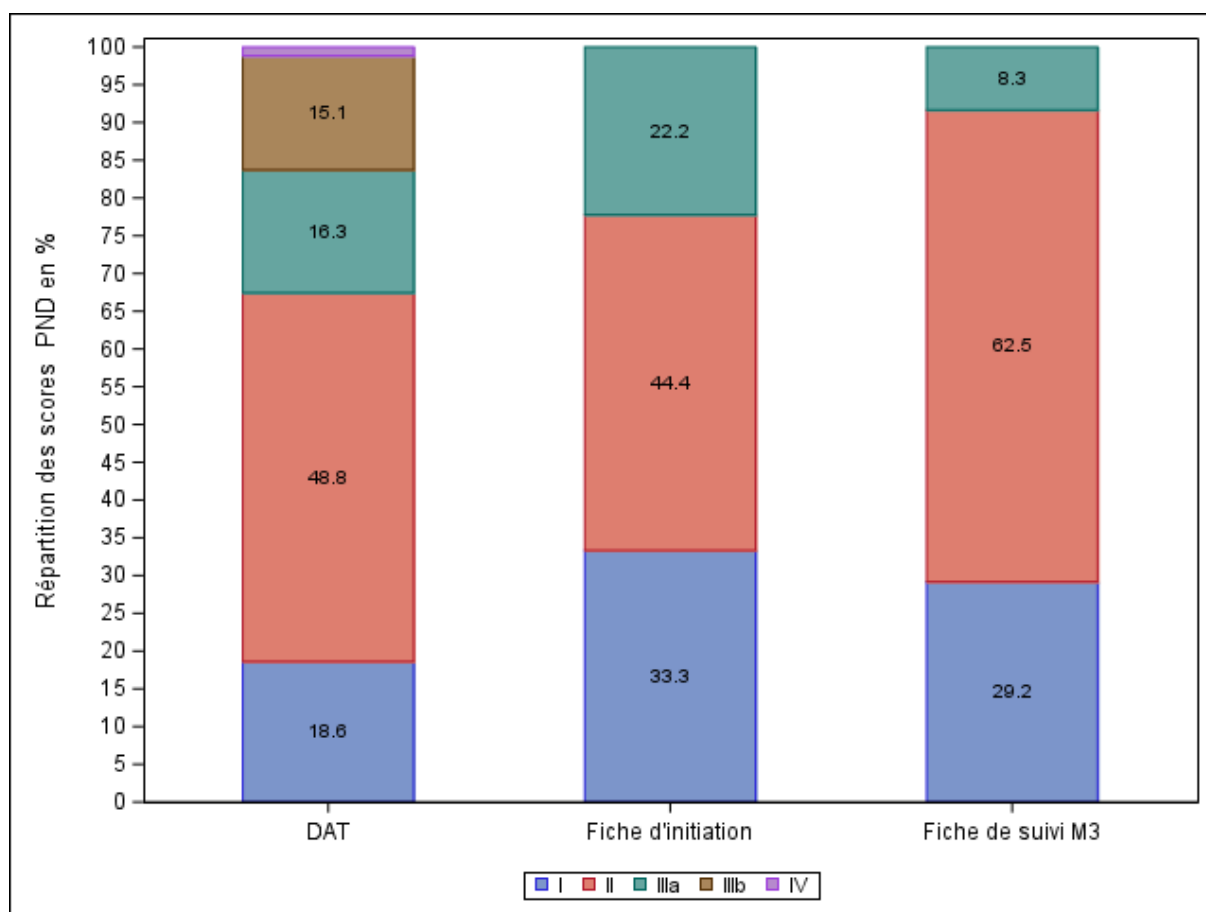
Stade de la maladie – Stade PND

Le stade PND (I/II/IIIa/IIIb/IV) est décrit à l'initiation et à chaque visite de suivi. L'évolution du stade PND (changement par rapport à l'initiation) est décrit à chaque visite.

Tableau 11: Stade PND – Patients exposés

Variables		Patients précédemment traités par Vutrisiran (N=13)	Nouveaux patients AAP (N=73)	Total (N=86)
Stade de la maladie - PND à la DAT	I	3 (23.1%)	13 (17.8%)	16 (18.6%)
	II	6 (46.2%)	36 (49.3%)	42 (48.8%)
	IIIa	2 (15.4%)	12 (16.4%)	14 (16.3%)
	IIIb	1 (7.7%)	12 (16.4%)	13 (15.1%)
	IV	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
Stade de la maladie - PND à l'initiation	Manquant	12 (92.3%)	65 (89.0%)	77 (89.5%)
	I	0 (0.0%)	3 (4.1%)	3 (3.5%)
	II	1 (7.7%)	3 (4.1%)	4 (4.7%)
	IIIa	0 (0.0%)	2 (2.7%)	2 (2.3%)
Stade de la maladie - PND au suivi M3	Manquant	8 (61.5%)	54 (74.0%)	62 (72.1%)
	I	2 (15.4%)	5 (6.8%)	7 (8.1%)
	II	3 (23.1%)	12 (16.4%)	15 (17.4%)
	IIIa	0 (0.0%)	2 (2.7%)	2 (2.3%)

Figure 4: Répartition des stades PND – Patients exposés



En ce qui concerne l'évolution des stades PND entre l'initiation de traitement et le suivi, l'analyse était limitée car seuls 2 patients avaient un stade PND renseigné à l'initiation de traitement et au suivi M3.

Aucune évolution n'a été observée pour les deux patients concernés (le stade PND est resté à II pour chacun d'entre eux).

Score NIS

Le score NIS est composé de 14 items comprenant 3 sous-scores :

- o Sous-score moteur (8 items)
- o Sous-score de réflexes (2 items)
- o Sous-score de sensibilité (4 items)

Ce score évalue quantitativement le changement de la puissance motrice, de la sensibilité et de l'activité réflexe. L'échelle va de 0 (normal) à 88 (perte totale de l'activité). Le score a été présenté de manière quantitative à chaque visite de suivi ainsi que la variation du score par rapport à l'initiation (variation absolue du score).

Tableau 12 : Score NIS- Patients exposés

Variables		Patients précédemment traités par Vutrisiran (N=13)	Nouveaux patients AAP (N=73)	Total (N=86)
Score NIS à la DAT	N	13	73	86
	Moyenne ± ET	31.32 ± 18.44	34.56 ± 17.79	34.07 ± 17.82
	Médiane	28.00	33.75	31.000
	Q1 ; Q3	19.00 ; 41.25	21.00 ; 45.50	20.0 ; 45.50
	Min. ; Max.	6 ; 72	7 ; 80	6 ; 80
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Score NIS à l'initiation	N	4	19	23
	Moyenne ± ET	18.53 ± 19.28	27.60 ± 18.92	26.02 ± 18.86
	Médiane	13.00	22.50	22.00
	Q1 ; Q3	6.00; 31.07	14.00 ; 44.00	10.00 ; 44.00
	Min. ; Max.	2 ; 46.15	0 ; 67	0 ; 67
	Manquant	9 (69.2%)	54 (74.0%)	63 (73.3%)
Score NIS au suivi M3	N	5	19	24
	Moyenne ± ET	16.60 ± 9.04	22.18 ± 14.39	21.02 ± 13.48
	Médiane	16.00	19.00	17.50
	Q1 ; Q3	10.00 ; 18.00	10.00 ; 31.00	10.00 ; 30.50
	Min. ; Max.	8 ; 31	4 ; 52	4 ; 52
	Manquant	8 (61.5%)	54 (74.0%)	62 (72.1%)
Variation absolue du score NIS	N	2	4	6
	Moyenne ± ET	-4.0 ± 5.7	-0.8 ± 3.4	-1.8 ± 4.0
	Médiane	-4.0	-1.5	-1.5
	Q1 ; Q3	-8.0 ; 0.0	-3.0 ; 1.5	-4.0 ; 0.0
	Min. ; Max.	-8 ; 0	-4 ; 4	-8 ; 4
	Manquant	11 (84.6%)	69 (94.5%)	80 (93.0%)
Variation absolue du score NIS	Manquant	11 (84.6%)	69 (94.5%)	80 (93.0%)
	-8	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
	-4	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)
	-2	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)
	-1	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)

Variables	Patients précédemment traités par Vutrisiran (N=13)	Nouveaux patients AAP (N=73)	Total (N=86)
0	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
4	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)

En ce qui concerne la variation absolue des scores NIS entre l'initiation du traitement et le suivi, l'analyse était limitée car seuls 6 patients avaient un stade PND renseigné à l'initiation de traitement et au suivi M3.

Sur la base de ces 6 patients (7,0 % des patients exposés), la médiane de la variation absolue du score NIS était de -1,5 (min : -8 ; max : 4).

R-ODS score (Rasch-built Overall Disability Scale)

Le score de l'échelle d'incapacité globale R-ODS a été calculé sur 48 points (24 questions scorées de 0 à 2 sur l'auto-questionnaire) puis calculé sur 100 points. Une donnée manquante dans le questionnaire rendant manquant le score total. La variation de ce score par rapport à sa valeur à l'initiation a été calculée à chaque visite.

Tableau 4 : Score R-ODS – Patients exposés

Variables		Patients précédemment traités par Vutrisiran (N=13)	Nouveaux patients AAP (N=73)	Total (N=86)
Somme des scores de l'échelle globale R-ODS à l'initiation	N	10	60	70
	Moyenne ± ET	36.4 ± 13.3	34.4 ± 9.2	34.7 ± 9.8
	Médiane	40.5	36.0	36.5
	Q1 ; Q3	29.0 ; 46.0	27.0 ; 42.0	27.0 ; 43.0
	Min. ; Max.	6 ; 48	17 ; 48	6 ; 48
	Manquant	3 (23.1%)	13 (17.8%)	16 (18.6%)
Score de l'échelle globale R-ODS à l'initiation	N	10	60	70
	Moyenne ± ET	75.83 ± 27.65	71.67 ± 19.22	72.27 ± 20.44
	Médiane	84.40	75.00	76.05
	Q1 ; Q3	60.40 ; 95.80	56.30 ; 87.50	56.30 ; 89.60
	Min. ; Max.	12.5 ; 100	35.4 ; 100	12.5 ; 100
	Manquant	3 (23.1%)	13 (17.8%)	16 (18.6%)
Somme des scores de l'échelle globale R-ODS au suivi M3	N	4	17	21
	Moyenne ± ET	39.3 ± 6.0	39.9 ± 6.3	39.8 ± 6.1

Variables		Patients précédemment traités par Vutrisiran (N=13)	Nouveaux patients AAP (N=73)	Total (N=86)
	Médiane	40.5	41.0	41.0
	Q1 ; Q3	35.0 ; 43.5	36.0 ; 46.0	36.0 ; 45.0
	Min. ; Max.	31 ; 45	29 ; 48	29 ; 48
	Manquant	9 (69.2%)	56 (76.7%)	65 (75.6%)
Score de l'échelle globale R-ODS au suivi M3	N	4	17	21
	Moyenne ± ET	81.80 ± 12.55	83.21 ± 13.20	82.94 ± 12.78
	Médiane	84.40	85.40	85.40
	Q1 ; Q3	72.95 ; 90.65	75.00 ; 95.80	75.00 ; 93.80
	Min. ; Max.	64.6 ; 93.8	60.4 ; 100	60.4 ; 100
	Manquant	9 (69.2%)	56 (76.7%)	65 (75.6%)
Variation du score R-ODS au suivi M3	N	4	17	21
	Moyenne ± ET	-0.50 ± 8.02	2.32 ± 7.21	1.79 ± 7.25
	Médiane	-1.00	0.00	0.00
	Q1 ; Q3	-7.25 ; 6.25	0.00 ; 4.20	-2.10 ; 4.20
	Min. ; Max.	-8.3 ; 8.3	-10.4 ; 20.8	-10.4 ; 20.8
	Manquant	9 (69.2%)	56 (76.7%)	65 (75.6%)
Variation du score R-ODS au suivi M3	Manquant	9 (69.2%)	56 (76.7%)	65 (75.6%)
	-10.4	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)
	-8.3	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
	-6.3	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)
	-6.2	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
	-2.1	0 (0.0%)	2 (2.7%)	2 (2.3%)
	0	0 (0.0%)	6 (8.2%)	6 (7.0%)
	2.1	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)
	4.1	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)
	4.2	1 (7.7%)	1 (1.4%)	2 (2.3%)
	8.3	1 (7.7%)	1 (1.4%)	2 (2.3%)
	8.4	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)
	12.5	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)
	20.8	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (1.2%)

En ce qui concerne la variation du score R-ODS lors du suivi M3, l'analyse était limitée car seuls 21 patients (24.4% des patients exposés) avaient un score R-ODS renseigné à l'initiation du traitement et lors du suivi M3.

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

d. Données de qualité de vie

Cette section n'était pas applicable du fait de l'absence de collecte de données de qualité de vie lors de l'AP.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Informations générales

Les données décrites dans cette section couvrent la période du 08 Décembre 2022 (date d'octroi de l'AP) au 08 août 2023 (date du cut-off).

Au cours de la période, 1 cas relié au vutrisiran, incluant un effet indésirable (EI), a été rapporté et enregistré dans la base de données de pharmacovigilance d'ALNYLAM. Ce cas a été évalué comme inattendu et non-grave.

Tableau 14: Nombre total d'Els rapportés par SOC/PTs et gravité (AP - France – Période de référence)

MedDRA SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirable	
MedDRA PT	Attendus (N = 0)	Inattendus (N = 0)	Attendus (N = 0)	Inattendus (N = 1)	Attendus (N = 0)	Inattendus (N = 1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Evénement indésirable	0	0	0	1	0	1
Total	0	0	0	1	0	1

Effets indésirables ayant entraîné une modification / une interruption / un arrêt de traitement (autre que décès)

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

Décès ou mise en jeu du pronostic vital

Aucun cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital n'a été signalé au cours de la période de référence.

Situations spéciales

Aucun cas décrivant des situations spéciales (telles que définies dans le module IV des GVP) n'a été rapporté au cours de la période de référence.

Les cas de pharmacovigilance concernant les patients qui n'étaient pas éligibles à une validation dans l'AP, ont été identifiés après la date du cut-off et seront décrits dans le prochain rapport périodique.

3- Conclusion

Ce rapport couvre la première période de l'AP, du 08 Décembre 2022 (date d'octroi de l'AP) au 08 août 2023 (date du cut-off).

Au cours de la période, 150 fiches de demande d'accès au traitement (TAR) ont été reçues et 142 patients ont été inclus selon les critères d'éligibilité du PUT-RD.

Sur les 142 patients inclus, 17 (12,0 %) avaient déjà été traités par le vutrisiran (dans le cadre de l'essai clinique HELIOS-A ou de l'accès compassionnel) avant leur validation dans l'AP actuel et 125 (88,0 %) étaient de nouveaux patients de l'AP.

L'âge médian des patients inclus était de 68,0 ans et 67,6 % des patients étaient des hommes.

En ce qui concerne les patients inclus, l'indice de performance de Karnofsky médian était de 70,0 %, 100 % d'entre eux avaient une polyneuropathie et 54,2 % présentaient une maladie en cours de progression. 51,4 % des patients inclus avaient un stade FAP 1 et 45,8 % un stade FAP 2. 37,3 % des patients inclus avaient un score PND > II et leur score NIS moyen était de 36,04.

Selon les données recueillies au cut-off, une fiche d'initiation confirmant l'administration a été reçue pour 86 des 142 patients inclus (60,6 %). Ces 86 patients ont été considérés comme des "patients exposés".

Le score R-ODS à l'initiation a été fourni pour 81,4 % des patients inclus (N=70). Le score R-ODS moyen était de 76,05 (min : 12,5 ; max : 100).

Les caractéristiques de la population de l'AP étaient comparables à celles de l'étude HELIOS-A en termes d'âge médian, de pourcentage de patients de sexe masculin, sauf pour le score NIS moyen au début de l'étude.

En revanche, les patients dans l'AP avaient été diagnostiqués depuis plus longtemps : le délai médian depuis le diagnostic d'amylose était en effet de 5.25 ans, contre 1.94 ans dans HELIOS-A. En outre, les patients ayant bénéficié de l'accès précoce présentaient un handicap plus important : 37,3 % des patients inclus dans l'AP avaient un score PND > II au départ, contre 23,0 % dans l'essai clinique.

Selon les données collectées au cut-off, 24 fiches de suivi M3 ont été collectées dans l'AP (27,9 % des patients exposés). La durée médiane du suivi des 86 patients exposés dans l'AP était de 2,50 mois [min:0,1 - max : 5,3].

Tous les patients exposés ont reçu la dose recommandée au début du traitement.

Au cours du suivi, aucune interruption temporaire du traitement ou modification de la dose n'a été signalée pour les 24 patients avec une fiche de suivi. La durée médiane de traitement dans l'AP était de 2,5 mois (min : 1,30 ; max : 3,80).

En ce qui concerne la variation des paramètres d'efficacité :

- Seuls 2 patients (2,3 % des patients exposés) avaient un stade PND fourni à l'initiation du traitement et au suivi M3.
- Seulement 6 patients (7,0 % des patients exposés) ont eu un score NIS au début du traitement et au cours du suivi M3.
- Seuls 21 patients (24,4 % des patients exposés) ont obtenu un score R-ODS au début du traitement et lors du suivi M3.

Au cours de la période de référence, compte tenu de la courte durée médiane de suivi et de traitement dans l'AP (2.5 mois) et du faible nombre de fiches de suivi collectées (142 patients inclus avec 86 fiches d'initiation et 24 fiches de suivi M3), il était difficile d'interpréter les données d'efficacité ou de mettre en perspective les données d'efficacité de l'AP avec celles de l'étude pivot HELIOS-A.

Concernant les données de Pharmacovigilance, au cours de la période de référence, 1 cas incluant 1 effet indésirable a été rapporté et enregistré dans la base de données de pharmacovigilance d'ALNYLAM. Ce cas a été évalué comme non grave et inattendu. Le patient a présenté un événement indésirable inconnu à une date non précisée après la première dose de vutrisiran.

Aucun effet indésirable n'a entraîné de réduction de dose, d'interruption de traitement, d'arrêt définitif de traitement ou de décès au cours de la période de référence. En outre, aucun cas rapportant des situations spéciales (telles que définies dans le module IV des GVP) n'a été signalé dans le cadre de l'AP au cours de la période.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'AP. Les données collectées étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu du vutrisiran.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque du vutrisiran reste inchangé selon les données collectées jusqu'à présent 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 ».