



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 février 2025

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 — Pré-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer l'expert Olivier Lairez, mais pas l'association.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité, à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la commission a souhaité auditionner le professeur Lairez.

(M. le Pr Olivier Lairez rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Lairez, merci de nous avoir rejoints pour l'étude du dossier AMVUTTRA, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous écouterons une association, l'Association française contre l'amylose. Ensuite, nous vous écouterons et nous aurons deux rapporteurs internes à la commission, le docteur Pierre Attali et le professeur Sylvie Chevret. Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité AMVUTTRA à base de vutrisiran 25 milligrammes en solution injectable en seringue préremplie. Il s'agit d'un ARN interférant en injection sous-cutanée tous les 3 mois. Vous voyez écrit sur la diapositive le périmètre de l'indication revendiquée par le laboratoire, à savoir le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie et dont la pathologie évolue malgré un traitement par tafamidis ou intolérant à ce dernier. Vous voyez la modification faite par l'ANSM, à savoir uniquement quand la pathologie « progresse » et non « évolue » par un traitement par tafamidis.

Voici brièvement la stratégie thérapeutique, mais je pense que Monsieur Lairez et Monsieur Attali reviendront plus en détail dessus. La prise en charge de l'amylose cardiaque repose essentiellement sur trois volets :

- le contrôle de la volémie ;
- la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ;
- la prise en charge de l'étiologie de l'amylose à transthyrétine.

Il existe une autre spécialité, la spécialité ONPATTRO, qui fait l'objet d'un CPC dans la même indication.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude HELIOS-B, une étude de supériorité de phase 3 en double aveugle comparative versus placebo qui portait chez 655 patients atteints de l'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie. Les patients inclus pouvaient être naïfs de tafamidis ou traités à l'inclusion par tafamidis qui pouvait être maintenu tout au long de l'étude.

Le critère principal était un critère composite comprenant la mortalité toutes causes et les événements cardiovasculaires récurrents, à savoir l'hospitalisation pour cause cardiovasculaire et les visites en urgence pour insuffisance cardiaque sans hospitalisation après 30 à 36 mois de traitement. Les critères de jugement secondaires étaient la variation du test de la marche de 6 minutes, la variation du score global au questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City, la mortalité toutes causes confondues et l'évolution de la classe NYHA de l'insuffisance cardiaque.

La qualité de vie était représentée par le questionnaire KCCQ-OS en tant que critère de jugement secondaire.

Je vais vous présenter les principaux événements indésirables avant de revenir plus en détail sur les résultats des critères de jugement. Les principaux événements indésirables rapportés ont été une insuffisance cardiaque, une fibrillation auriculaire, une dyspnée et des chutes.

Concernant le critère de jugement principal, qui pour rappel est un critère composite avec la mortalité toutes causes confondues et les événements cardiovasculaires, le vutrisiran a été supérieur au placebo dans la population totale et dans le sous-groupe en monothérapie, et ce pour les deux composantes du critère. La mortalité toutes causes a concerné 15,6 % des patients sous vutrisiran dans la population totale et 21 % des patients dans le groupe placebo. Concernant le sous-groupe en monothérapie, ils étaient respectivement 18,4 % et 23,1 %. Les événements cardiovasculaires récurrents ont concerné 34,4 % des patients sous vutrisiran dans la population totale et 40,5 % des patients sous placebo. Concernant le sous-groupe en monothérapie, ils étaient respectivement 33,7 % et 43,7 %.

La supériorité a également été démontrée sur l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés, donc la variation de la distance parcourue au test de marche, la variation du score global KCCQ, la mortalité toutes causes et l'évolution du stade de l'insuffisance cardiaque.

Je dis un bref mot sur le plan de développement et le PUT, mais nous y reviendrons par la suite. Nous n'attendons pas de nouvelles données dans cette indication et il y aura plusieurs points à discuter sur le PUT, notamment les critères d'éligibilité et de contre-indication qui comprenaient la progression de la maladie et les trois variables d'efficacité proposées par le laboratoire, à savoir la mortalité, l'hospitalisation et le taux de NT-proBNP. Je laisse la parole aux experts.

M. le Pr COCHAT, Président.- On va peut-être d'abord faire rentrer l'association.

(Mme Agnès Farrugia rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs-dames de l'Association française contre l'amylose. Nous vous laissons la parole pour cinq minutes au maximum pour avoir votre point de vue, votre vécu sur la maladie et sur les propositions de traitement. Il y aura peut-être des questions après. Je vous laisse la parole.

Mme FARRUGIA.- Je suis la directrice de l'Association française contre l'amylose, mais je suis également la directrice de l'Amyloidosis Alliance, qui est une fédération d'associations à

travers le monde. Dans le cadre de l'association française, nous sommes en relation permanente avec des patients de toute forme d'amylose, et en particulier, de plus en plus, grâce à un dépistage de plus en plus fréquent, avec des patients atteints d'amylose cardiaque, que ce soit les formes héréditaires ou les formes sauvages.

Ce qui est important à comprendre, c'est que pour ces patients-là, les choses arrivent de manière brutale, sauf peut-être pour les patients avec une forme héréditaire, puisque pour certains ils ont une histoire familiale, mais pour les patients avec une amylose sauvage, c'est un mot qui arrive dans leur quotidien de manière brutale. C'est une maladie très sévère pour laquelle il y a une crainte.

Ils ont peur de mourir, parce que quand ils cherchent sur internet, ils voient des espérances de vie extrêmement alarmante, donc il y a une urgence pour eux, et bon nombre de patients qui nous appellent nous demandent « est-ce que je dois me préparer, est-ce que je dois préparer ma famille parce que je vais disparaître dans un délai très court ? ». Il y a une urgence qui est importante pour eux.

Maintenant, pour les patients qui ont une amylose cardiaque, il est très compliqué, du point de vue des traitements, de comprendre que certains traitements vont être disponibles pour des amyloses héréditaires de forme neurologique, mais pas pour des amyloses héréditaires de forme cardiaque. Pour eux, finalement, un traitement de l'amylose à transthyrétine doit pouvoir être disponible pour les deux formes.

Par ailleurs, parce qu'on a aussi une médecine qui est quand même extrêmement en silo — et je pense que le Professeur Lairez pourra le confirmer —, on a besoin dans l'amylose d'avoir une prise en charge pluridisciplinaire, à la fois pour les formes héréditaires, mais pour les formes sauvages aussi, parce que ces patients ont une plainte qui est multiple. Pour les amyloses cardiaques, la plainte des patients n'est pas seulement cardiaque, elle est aussi sur des atteintes neurologiques. Plus les patients vont être traités longtemps — et c'est une très bonne nouvelle —, plus l'histoire de la maladie va évoluer et plus les dépôts peuvent apparaître sur d'autres organes.

Il est donc important de considérer cela. C'est la raison pour laquelle dans la mesure où les patients vont vivre plus longtemps, et c'est une bonne nouvelle, avec des traitements existants, on a besoin d'avoir une pluralité de traitements qui vont répondre à des besoins spécifiques de patients, mais surtout à un parcours de vie qui va être plus long et qui va devoir être pensé de manière un peu plus globale, pas seulement organe par organe, mais également sur une durée plus longue.

En particulier dans les amyloses sauvages, où on a la double contrainte de l'âge, il faut considérer les traitements qui vont permettre aux patients de rester autonomes le plus longtemps possible et dans de bonnes conditions. Sinon, l'impact est très lourd, à la fois sur les aidants, mais aussi sur l'ensemble de la société, puisque ce sont des gens qui ne pourront plus rester seuls chez eux.

On a la chance en France d'avoir un réseau pour la prise en charge des amyloïdes qui fonctionne bien, avec des informations qui permettent des diagnostics de plus en plus précoces, et c'est une très bonne nouvelle, mais cela veut donc dire qu'on va pouvoir traiter

plus précocement ces patients, mais avec une vie sous traitement qui va être plus longue. Il faut donc avoir une stratégie thérapeutique et maintenir ces patients le plus longtemps possible dans un état général qui est acceptable et une qualité de vie qui leur permet de maintenir une autonomie, puisque pour l'instant, on n'a aucune récupération des fonctions perdues.

Il y a quand même une course contre la montre qui fait que, pour nous, associations, il est important de bénéficier au plus tôt de l'ensemble des traitements disponibles pour que les médecins puissent décider quel va être le traitement le plus approprié à ce moment spécifique de la vie du patient et en fonction du stade auquel il va être diagnostiqué.

Par ailleurs, le mode d'administration des traitements est important aussi puisque ce sont des gens qui sont polymédicamentés. Nous trouvons que pour les patients qu'on a interviewés en vue de cet échange, le fait d'avoir une diversité de modes d'administration des traitements contribue à l'amélioration de leur qualité de vie et la forme sous-cutanée est simple pour des patients qui ont, par ailleurs, un certain nombre de traitements par voie orale, et respecte aussi leur capital veineux. Je pense que j'ai respecté mon temps de parole.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Merci beaucoup. Je ne sais pas s'il y a des questions ou des commentaires. Moi, j'ai une petite question. J'ai été interpellé par le fait que vous m'enseigniez et que vous insistiez même sur les atteintes extracardiaques des formes sauvages. J'avais la notion que dans les amyloses sauvages cardiaques, les atteintes notamment de type neuropathie périphérique n'étaient pas prédominantes. Est-ce que je me trompe ?

Mme FARRUGIA.- En tout cas, il y a une plainte importante de la part des patients.

M. le Pr LAIREZ.- Je me permets de répondre à cette question. En fait, c'est une pathologie systémique et effectivement, vous avez raison de le souligner, avec un tropisme essentiellement cardiaque. Cela dit, on décrit de mieux en mieux les atteintes extracardiaques avec une baisse de l'audition qui est quasi systématique. Vous allez me dire que ce sont des sujets vieillissants, mais en fait, le vieillissement n'explique pas la perte d'audition, paradoxalement. Ce sont des sujets qui vont développer des neuropathies.

Elles sont essentiellement infracliniques au début, mais cela dit, ensuite, avec le temps, elles se manifestent et plus ils vieillissent et plus on a des manifestations neurologiques. Les études cliniques montrent que ce sont 80 % d'atteintes infracliniques, en tout cas à la phase initiale. Par ailleurs, on a des atteintes articulaires. Ce sont des canaux carpiens, des prothèses totales de hanche, des atteintes articulaires à l'origine de prothèses, etc.

M. MAURA, pour la CNAM.- Bonjour, je suis Géric Maura, pour la CNAM. Merci à Madame Farrugia. Merci de souligner déjà l'importance du dépistage dans cette pathologie, et des parcours de soins, ainsi que la question du débat sur la fin de vie dans les amyloses dites sauvages où la greffe de foie chez des personnes qui sont beaucoup plus âgées, en moyenne, n'est plus vraiment une option. Vous parlez de l'accès au traitement. Quel a été l'impact de l'accès au VYNDAQEL qui est en fait le premier médicament qui a été disponible dans cette pathologie ?

Mme FARRUGIA.- Ça a été une véritable révolution pour les patients, puisqu'il y avait zéro traitement et que l'on voit qu'effectivement, c'est très compliqué de faire un diagnostic, d'annoncer un diagnostic d'une pathologie qui est mortelle et de dire qu'il n'y a pas de traitement disponible. C'est très compliqué.

M. MAURA, pour la CNAM.- Il a donc un impact très significatif de ce produit ?

Mme FARRUGIA.- Il y a un impact très significatif de ce produit, avec des données cliniques que le Professeur Lairez pourra vous détailler mieux que moi. On voit aussi des gens qui vivent sous traitement beaucoup plus longtemps, mais c'est aussi pour cela que la plainte initiale qui peut être cardiaque — et la plainte que nous avons, en tant qu'association — concerne beaucoup les atteintes articulaires neurologiques, parce que c'est ce qui reste au quotidien et dérange les gens dans leurs activités quotidiennes.

M. MAURA, pour la CNAM.- Du coup, vous comprenez bien, on voit un nouveau produit qui arriverait si le VYNDAQEL, finalement, ne fonctionne pas.

Mme FARRUGIA.- Tout à fait.

M. MAURA, pour la CNAM.- Avez-vous des retours sur ce point-là ?

Mme FARRUGIA.- Sur quel point ?

M. MAURA, pour la CNAM.- Visiblement les patients vous rapportent pas mal de choses visiblement, donc rapportent-ils le fait qu'ils sont, même avec la disponibilité de VYNDAQEL, non traités ou en échec ? J'aimerais entendre le retour des associations de patients sur ce point.

Mme FARRUGIA.- Du point de vue des associations de patients, nous avons des patients qui sont diagnostiqués peut-être plus tardivement et qui, de fait, ont une atteinte qui est plus sévère et qui progresse, donc se plaignent d'un point de vue cardiaque et voient bien qu'à chaque fois qu'ils ont un rendez-vous chez le cardiologue, il y a un nouvel élément qui apparaît.

Par ailleurs, il y a des patients qui sont à des stades plus précoces. En fait, les gens regardent. Si vous voulez, ils disent « moi, j'ai des gênes au niveau des pieds, j'ai une petite neuropathie, cela me fait mal, cela me dérange, pourquoi est-ce qu'on ne la prend pas en considération ? ».

M. MAURA, pour la CNAM.- Sur le plan cardiaque, pour le VYNDAQEL, puisque là, ce sont les gens qui sont traités par le VYNDAQEL, est-ce que, finalement, vous avez des retours d'échecs ? Là, vous parlez des gens graves, mais les gens graves par exemple avec une insuffisance cardiaque de type IV ne peuvent pas être traités par le VYNDAQEL.

Mme FARRUGIA.- La grosse difficulté, si vous voulez, c'est déjà pour les patients de comprendre ce qu'ils doivent espérer du traitement. C'est un stabilisateur. Globalement, les gens ne se sentent pas mieux sous tafamidis.

M. le Pr LAIREZ.- C'est quelque chose qu'on a découvert en cardiologie. En cardiologie, on avait l'habitude de réverser les pathologies et là, c'est une pathologie que l'on stabilise tout au plus.

M. MAURA, pour la CNAM.- Oui, c'est un traitement symptomatique.

M. le Pr LAIREZ.- À la phase initiale, il y a quand même une petite amélioration que les gens attribuent au traitement, mais qui est surtout l'optimisation de l'environnement, les règles hygiénodététiques, etc., ce qui fait que nos patients, initialement, sentent une sorte de lune de miel, mais on les stabilise, on ne les améliore pas.

M. MAURA, pour la CNAM.- Faut-il comprendre qu'il n'y a pas d'amélioration sous VYNDAQEL ?

M. le Pr LAIREZ.- Il y a une amélioration initiale, c'est ce que je vous disais, et qui est tant mieux. Le VYNDAQEL marche très bien, pour répondre. Le tafamidis marche très bien, mais en fait, malheureusement, il y a des patients qui progressent et il y a de l'échappement. Les études in vitro, malheureusement, le montrent. Je vais vous en parler rapidement.

M. MAURA, pour la CNAM.- Merci. Nous allons y revenir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Madame Farrugia, pour votre présentation et vos réponses. Bonne journée.

(Mme Agnès Farrugia quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour les trois experts qui restent, merci d'être relativement brefs. On a déjà vu plusieurs aspects, notamment le clinique. Ne dépassez pas cinq minutes pour qu'on ait du temps de discussion après, s'il vous plaît. Donc, c'est à vous.

M. le Pr LAIREZ.- Avant de commencer, je vous remercie de me permettre de prendre la parole. Je souhaiterais rappeler que j'ai des contacts avec l'ensemble des laboratoires qui travaillent dans le domaine de la recherche sur l'amylose cardiaque au sens large et à transthyrétine en particulier.

Je fais un avant-propos très rapidement. Nous sommes sur une maladie de dépôt qui est systémique et qui donne, sur le plan cardiaque, des insuffisances cardiaques, à fraction d'éjection essentiellement préservée, mais pas seulement.

Cette maladie de dépôt est importante parce que ce qu'il faut se rappeler, c'est que la fibre appelle la fibre. C'est-à-dire qu'on n'est pas sur un processus linéaire. Une fibre va en appeler deux, qui en appellent quatre, qui en appellent de façon exponentielle. C'est quelque chose qui a été clairement montré chez les patients qu'on a transplantés hépatiques et qui continuent à progresser malgré la transplantation sur le cœur. Vous allez voir que c'est important pour comprendre un peu l'évolution.

Pour répondre au caractère rare, vous avez ici une estimation qui est faite sur le SNDS, qui n'est pas une estimation des patients atteints d'amylose cardiaque, mais du profil amylose cardiaque. Vous voyez qu'à l'époque, on estimait entre 2011 et 2019 un peu moins de

9 000 patients avec une incidence qui augmente avec l'âge. En termes de prévalence, aujourd'hui en France, je n'ai pas les chiffres exacts, mais on est à peu près entre 9 000 et 10 000 patients traités par tafamidis, mais encore une fois, je n'ai pas les chiffres exacts.

Sur la même étude, pour montrer le caractère grave, on peut parler du pronostic. On était avant traitement sur un pronostic d'une médiane de survie de 42 mois en l'absence de traitement. Je crois que tout cet aspect-là ne laisse pas de doute sur le caractère grave de la maladie et je vous ai mis ici cette classification qui nous permet de stader les patients, d'avoir le stade de la maladie, pour vous montrer que sur la médiane, on est à 48 mois. Bien évidemment, cela dépend du stade et plus on les prend précocement, moins on a cet effet exponentiel de la maladie qui fait qu'on arrive à les stabiliser. Pour revenir sur le traitement, c'est quelque chose qui fonctionne bien si on les prend suffisamment tôt.

Vous avez ici l'essentiel des symptômes et pour vous parler d'une maladie invalidante, c'est de l'insuffisance cardiaque. C'est une insuffisance cardiaque qui va donner énormément de fatigue. Ce sont des patients qui, à la fin, font une sorte de bas débit, qui se voient partir progressivement avec des troubles amnésiques, une fatigue intense, qui dorment en permanence, qui n'ont plus du tout d'énergie, et puis qui ont une perte fonctionnelle associée à leur insuffisance cardiaque, qui ne peuvent plus se déplacer. C'est quelque chose d'assez compliqué à gérer sur la fin de parcours de ces patients.

Existe-t-il des traitements appropriés ? Vous l'avez signalé, il existe un stabilisateur. La transthyrétine est une protéine tétramérique qui se déstabilise en monomères qui vont former les fibrilles. Il existe aujourd'hui un traitement qui a une autorisation de mise sur le marché, qui est le tafamidis, à la posologie de 61 milligrammes, qui a été testé et qui a montré son efficacité dans l'étude ATTRACT, qui a montré son efficacité sur la mortalité, mais également sur les hospitalisations et sur la qualité de vie.

Attention, c'est un traitement qui ne permet pas d'améliorer la qualité de vie ou les capacités fonctionnelles sous forme de test de marche de 6 minutes, c'est un médicament qui va ralentir la dégradation. Je dis bien « ralentir ». C'est quelque chose dont nous n'avons pas la culture en cardiologie, et là, nous avons un traitement qui ne fait que stabiliser tout au mieux, mais qui fonctionne bien.

Nous avons la chance en France d'avoir eu accès au tafamidis très précocement dans son cursus, dès la publication des résultats, et, grâce à l'ANSM, nous avons eu l'autorisation d'utiliser du patisiran via un accès dans le cadre d'une prescription compassionnelle. Le patisiran est un ARN interférent de première génération qui a montré son bénéfice sur les capacités fonctionnelles, pas sur la mortalité, dans l'étude APOLLO-B, qui est une étude qui a été faite sur 12 mois et dont l'objectif était de montrer l'impact sur les capacités fonctionnelles.

C'est une étude qui n'a pas été désignée pour montrer l'efficacité sur la mortalité, mais pour autant, du fait de ses résultats sur les capacités fonctionnelles, nous avons eu une autorisation de prescription compassionnelle chez les patients qui progressent sous tafamidis.

Je ne vais pas revenir sur les résultats de l'étude HELIOS-B qui, je crois, sont évalués dans le cadre de cette commission, simplement, rapidement, pour vous dire en quoi la spécialité est innovante, à la différence du stabilisateur qui intervient sur la protéine pour la stabiliser et éviter la formation de la fibre, l'ARN interférent intervient en amont et va bloquer la production de la protéine. Dans l'étude HELIOS-B, c'est 87 % de réduction de la production de la protéine qui fait qu'on a 13 % de protéines résiduelles, mais qui fait qu'on stoppe la progression de la maladie du fait de l'absence de protéines circulantes. On est donc sur une molécule innovante et en tout cas complémentaire du stabilisateur, en tout cas alternative au stabilisateur en termes de physiopathologie.

La question qui m'était posée était la suivante. Est-ce que la population est représentative ? La population est représentative de nos patients, avec des patients qui sont moins graves que ce que l'on pouvait avoir dans l'ATTRACT qu'est l'étude qui a montré l'efficacité du tafamidis. C'est quelque chose que l'on a vu évoluer, parce que du fait de l'amélioration de la connaissance de la maladie, on a des patients qu'on diagnostique de plus en plus tôt et qui ont un profil de moins en moins grave dans la maladie, ce qui est tant mieux. On a vu, au fur et à mesure des études, évoluer ces populations comme on voit évoluer nos populations en vie réelle.

Ensuite, il y a la question de savoir si le traitement du groupe contrôle était le traitement standard of care. Nous avons eu la chance en France d'avoir accès au tafamidis très précocement, dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation dès 2018, ce qui n'a pas été le cas dans les autres pays du monde, et c'est là où en France on est avantagé, mais ce qui fait que l'étude a été faite avec de patients sous tafamidis, qui est le groupe bithérapie, et des patients sans tafamidis, mais en France, l'ensemble des patients étaient traités par tafamidis. L'ensemble des autres critères est tout à fait ce que l'on retrouve dans les autres études dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire la mortalité et les hospitalisations pour étiologie cardiovasculaire.

J'ai fait un rapport en ce sens, mais à mon sens, nous avons une modalité qui vient compléter le traitement par tafamidis et qui est adaptée dans le sens où nous avons des patients qui progressent sous tafamidis. Les études in vitro montrent que la tafamidis stabilise incomplètement la protéine et qui fait qu'on le voit, encore une fois, on a une molécule de tafamidis qui fonctionne parfaitement bien, mais chez certains patients, et probablement des patients qui sont un peu plus évolués au diagnostic, on voit une progression de la maladie du fait de ce caractère qui n'est pas linéaire, qui est exponentiel, et qui fait qu'on a des patients qui s'échappent, qui progressent et qui se dégradent selon le mode d'insuffisance cardiaque dont je vous parlais tout à l'heure.

À la question de savoir si le traitement peut être différé, vous avez ici les données d'extension de l'étude ATTRACT. En fait, ce qu'on sait aujourd'hui et qui est clairement démontré, c'est que quand bien même on passe en bras ouvert, le groupe placebo initial, quand bien même il est traité, ne rejoint pas le pronostic du bras traité, que ce soit en termes de mortalité, mais également en termes de capacité fonctionnelle, etc. Encore une fois, on est sur quelque chose qui va stabiliser et plus on attend pour introduire le traitement, plus on perd du temps et on ne revient pas en arrière.

On est tous d'accord pour dire qu'il faut traiter les patients le plus tôt possible et c'est aussi pour cela qu'on a énormément travaillé sur le diagnostic, de façon à les diagnostiquer le plus précocement possible dans la physiopathologie de la maladie.

Concernant la question de la progression, je pense qu'avoir plusieurs stratégies thérapeutiques est essentiel du point de vue médical, mais le problème que l'on a aujourd'hui est de savoir comment définir la progression sous tafamidis. Aujourd'hui, on se fie à ce consensus d'experts qu'on a validé dans le cadre de la prescription compassionnelle du patisiran, qui nécessite l'association de trois paramètres : un paramètre fonctionnel, un biomarqueur et l'imagerie ou l'anomalie électrocardiographique. Je vous épargne le détail.

Selon moi, on perd en sensibilité. Finalement, on définit la progression sur des patients qui arrivent beaucoup trop tard et qui sont en fin de vie. Du coup, on perd le bénéfice d'un éventuel traitement alternatif. Je vous ai mis sur la droite les courbes de mortalité en fonction de ces critères. C'est une étude qui a été faite par des Allemands, si je ne dis pas de bêtise, et qui vous montre que ces critères ne permettent pas de séparer le pronostic des patients en fonction de la classification en répondeurs ou non-répondeurs. Selon moi, on est beaucoup trop restrictif sur la définition de la progression de la maladie. Pour information, ce consensus d'experts qui nous sert de référence a été financé par l'industriel

Je suis à votre disposition si vous avez des questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- On va regrouper les questions après les trois experts. Je passe la parole à Pierre.

M. le Dr ATTALI, membre de la CT.- Simplement pour répondre aux critères qui concernent ce médicament, en ce qui concerne le caractère grave, rare ou invalidant, dans l'étude ATTR-CM la médiane de survie était de 36 mois pour ceux qui étaient initialement sous placebo. Concernant la rareté, l'incidence a été estimée à 0,6 pour 100 000 personnes-années en 2011 et en 2019 à 3,6 pour 100 000 personnes, avec un total de plus de 2 000 nouveaux cas identifiés en 2019. Pour la prévalence, cela a été difficile à estimer en général. Elle est estimée autour de 1 cas pour 5 800 personnes et dans les études autopsiques, il a été montré que 25 % des personnes âgées présentaient des dépôts, mais la prévalence exacte est difficile à cerner, puisqu'elle augmente avec l'âge et elle est plus fréquente chez les hommes.

En plus, il y a une différence entre l'ATTR-h et l'ATTR sauvage, puisque l'ATTR-h est rare, mais la TTR sauvage est plus fréquente et considérée comme sous-diagnostiquée.

Est-ce que c'est invalidant ? Les symptômes sont de plus en plus invalidants au fur et à mesure que la maladie progresse, donc pour ce premier critère, on peut considérer que la maladie est grave, rare et invalidante.

Est-ce qu'il existe des traitements appropriés ? On peut dire que oui, puisque c'est vrai que le tafamidis est approuvé en première ligne et il existe donc une alternative thérapeutique, mais dans le cas du périmètre de l'autorisation précoce qu'on étudie, il est considéré que ce sont les patients dont la pathologie évolue ou progresse malgré un traitement par tafamidis, donc on peut considérer que dans ce cas-là, il n'y a pas de traitement approprié.

Je ne reviens pas sur le tafamidis, cela a été bien montré. Simplement il faut rappeler qu'il y avait un registre. Dans le registre THAOS, il y a un taux de survie à 42 mois qui était de l'ordre de 80 % pour les patients sous tafamidis contre 60 % pour ceux qui n'étaient pas traités.

Dans l'étude HELIOS-B avec le vutrisiran, il a été montré une réduction de 28 % des décès et des événements cardiovasculaires, un moindre déclin fonctionnel, une amélioration de la qualité de vie, et les effets étaient précoces dès le sixième mois du début de traitement, et la tolérance était similaire à celle du placebo.

Il y a une étude ancillaire qui a été préspecifiée sur l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Dans cette étude en particulier, il a été montré que 49 % des patients ont eu une aggravation ambulatoire, le risque de décès était multiplié par 2,5 et donc, sous vutrisiran, on a observé une réduction de 27 % de ce risque et 34 % de réduction du risque de récurrence d'insuffisance cardiaque, à tel point qu'on pourrait se poser la question de ce critère d'aggravation ambulatoire qui pourrait devenir un critère clé des futurs essais.

Le caractère présumé innovant, je crois, est indiscutable. C'est un nouveau mécanisme thérapeutique. Il y a un plan de développement adapté, une présomption de bénéfice, et c'est un besoin médical qui est non ou insuffisamment couvert donc le caractère innovant me paraît incontournable.

Concernant la mise en œuvre du traitement avec le vutrisiran, je ne reviens pas sur les résultats. Du fait de ces effets précoces et de la moindre réponse lorsque le traitement a été administré à des patients initialement sous placebo, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée. Voilà les points clés que je voulais développer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je passe la parole à Sylvie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les données qu'on nous a confiées de l'essai HELIOS-B. Vous l'avez entendu, c'est un essai multicentrique large international de phase 3. La population était stratifiée sur la prise de tafamidis, le type de pathologie et la sévérité. On a vu que c'était une pathologie du sujet âgé. Effectivement, c'est un essai qui inclut des malades jusqu'à 85 ans et la médiane est aux alentours de 77 ans.

Le critère de jugement principal, c'est un point positif de l'essai, est la survenue d'événements cardiovasculaires, dont le décès de toutes causes, les hospitalisations et les urgences. Surtout, il a été traité comme un événement répété, ce qui est assez inhabituel, puisque dans les critères composites que l'on voit habituellement, c'est le délai de premier événement qui est pris en compte alors que là, tous les événements sont comptabilisés.

Le point négatif est que l'on mélange des décès, des hospitalisations et des visites en urgences, dont la pertinence clinique peut être considérée comme différente. Surtout, cela a été modélisé par un modèle d'Anderson et Gill pour événements répétés qui suppose que les malades retournent à un risque de base après avoir fait un événement et on voit bien qu'il y a un problème sur le fait que quand on a mis des décès, on ne peut pas revenir au risque de base.

La deuxième critique que je fais sur cette étude, c'est le fait que les données dont on dispose ne correspondent pas à la population de la demande et qu'il y a eu des amendements très tardifs, ce que représente le schéma, avec l'amendement 5 notamment qui a inclus une population en monothérapie comme cocritère de jugement principal. C'est-à-dire que l'objectif a été de mesurer l'effet non seulement sur tous les malades inclus, mais également sur ceux qui ne recevaient pas de tafamidis à l'inclusion.

Il y avait des critères secondaires clés, donc c'est l'autre aspect positif de l'essai, à savoir qu'il y a un bon contrôle des risques d'erreur sur les critères secondaires qui sont hiérarchisés, et vous voyez qu'il y a une imputation des données manquantes qui se fait de manière stochastique par tirage aléatoire parmi les 10 % les moins bonnes, donc je trouve que c'est plutôt intéressant.

La diapositive suivante vous donne les résultats. On voit que l'effet sur le critère de jugement principal est porté essentiellement par une diminution des hospitalisations et un effet moindre sur les décès d'origine cardiovasculaire, avec des effets dont vous n'avez pas parlé et qui me frappent. C'était déjà le cas pour le tafamidis. C'est un effet extrêmement retardé dans le temps, ce qui fait que l'interprétation que vous donnez des réductions relatives de risques qui laisse à penser qu'à chaque instant, les malades ont une réduction de 28 % de survenue d'événement est erronée, puisque les HR s'interprètent, dans ces situations de risques non proportionnels, donc d'effet inconstant au cours du temps, comme une moyenne pondérée des effets sur chaque période qui est quand même difficile à interpréter.

Le laboratoire nous a donné les effets en monothérapie versus bithérapie — vous voyez cela sur le forest plot — sans test d'interaction, même si l'effet chez les patients qui prennent du tafamidis a l'air un peu moindre, et puis il nous donne aussi de manière post hoc un effet versus la bithérapie des patients qui ont progressé sous tafamidis, qui correspondent effectivement à la population de la demande, avec un effet qui n'est pas significatif.

Enfin, sur les critères secondaires, on a un effet sur la survie globale, là encore, qui apparaît très retardé dans le temps, puisqu'il faut attendre presque deux ans pour voir une différence entre les courbes.

Globalement, je voulais dire que les points positifs de ce dossier, c'est effectivement un essai en double aveugle versus placebo, avec un critère de jugement qui inclut des événements répétés, des imputations de données manquantes sur les critères secondaires qui ont été hiérarchisés sur une population âgée.

Les points négatifs, c'est pour moi des amendements extrêmement tardifs (plus de 50 mois après l'inclusion du dernier patient), une population revendiquée qui est différente de celle de l'essai et enfin, des modèles d'analyse qui supposent qu'il y a un retour au risque de base, ce qui n'est pas le cas, et qui ignorent aussi l'effet retardé manifeste de ce médicament, dont j'aimerais bien comprendre — et c'est ma question aux experts — comment ils peuvent expliquer un tel retard d'action de cette molécule sur cette pathologie. Voilà, je vous remercie, j'ai essayé de faire vite.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Sylvie, oui, c'est parfait. Il nous reste un peu de temps. Est-ce que dans un premier temps les experts veulent répondre à cette question de Sylvie ?

M. le Pr LAIREZ.- Je dis un mot rapidement sur l'étude ATTRACT, qui est l'étude initiale sur le tafamidis. Ce que l'on voit, c'est qu'en termes de qualité de vie et de capacité fonctionnelle sous la forme de test de marche de 6 minutes, on a des courbes qui se séparent dès les 6 premiers mois, dès la première évaluation. Vous avez raison de le souligner, sur l'aspect mortalité, les courbes se séparent plus tardivement.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est aussi le cas sur le critère de jugement principal. Il n'y a pas que sur la mortalité. Comment expliquez-vous que cela apparaisse de manière si retardée si vous dites que dès 6 mois, il y a un effet sur le test de marche ?

M. le Pr LAIREZ.- C'est parce que dans le processus, particulièrement dans cette population qui est un peu plus tôt, qui est moins grave que dans ATTRACT, en plus, c'est un processus où l'on est sur le début de la courbe physiopathologique de l'accumulation des fibrilles. Du coup, c'est un processus qui prend plus de temps. On a une progression moins rapide sur la phase initiale de la maladie. En termes de qualité de vie et en termes de capacité fonctionnelle, les courbes se séparent plus précocement, mais sur ce critère principal, effectivement, elles se séparent un peu plus tardivement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci, Monsieur Lairez, pour votre rapport très intéressant. Vous, comme Pierre, dites que c'est une pathologie rare. J'ai l'impression que c'est une pathologie qui était sous-diagnostiquée au départ et qui devient de plus en plus diagnostiquée. C'est pour cela que les chiffres que vous aviez il y a une dizaine d'années ne sont plus les mêmes maintenant.

J'en veux pour petite preuve, en parlant sous le contrôle de Géric Maura, le fait que le VYNDAQEL est le deuxième médicament dans les médicaments remboursés en France aujourd'hui. Certes, c'est un médicament coûteux, mais cela passe bien devant les anticancéreux, bien avant les médicaments pour la mucoviscidose. Cela veut dire que pour des chiffres pour 2023-2024, on n'est plus maintenant sur des pathologies rares.

Je le vois aussi au travers de ma pratique où, classiquement, quand on voit des personnes âgées en insuffisance cardiaque, et même si ce n'est pas toujours le cas avec des fractions d'éjection conservées, le cardiologue va dire qu'il faut aller chercher une amylose. Dans votre rapport, vous dites qu'il n'y a pas de lien direct entre l'insuffisance cardiaque et le diagnostic.

Comment fait-on pour être certain au diagnostic radiologique, notamment à la scintigraphie dont je ne sais pas s'il s'agit toujours aujourd'hui du gold standard pour le diagnostic, que l'insuffisance cardiaque, qui peut être multifactorielle, est directement liée à l'amylose ?

M. le Pr LAIREZ.- Je vous remercie pour ces commentaires. Il y a beaucoup de questions. Je vais essayer d'être synthétique. Concernant la première remarque sur la pathologie rare, vous avez raison de le souligner, en fait, si vous prenez les sérotoxiques, c'est 25 % de dépôts de transthyrétine après 85 ans sur les cœurs. Cela dit, il n'y a pas forcément d'expression clinique, et on est sur des dépôts extrêmement légers. Le message ici est de dire qu'on est sur de l'Alzheimer du cœur, on est sur du vieillissement, et quoi qu'il arrive, si on vieillit suffisamment

tous, on aura tous un petit peu de transthyrétine à la fin sur notre cœur donc effectivement, vous avez raison de le souligner.

Cela dit, c'est encore une pathologie qui est considérée comme rare, qui est traitée dans le cadre du réseau maladies rares, notamment la filière CARDIOGEN ou FILNEMUS pour la partie neurologique. Dans l'indication qui est demandée ici, on est pour le coup sur quelque chose qui reste marginal, à savoir, on l'a souligné, l'inefficacité du traitement, et les patients qui progressent ne sont pas les patients les plus fréquents, mais on en a quand même.

Ensuite, pour votre question qui est de savoir comment être sûr du diagnostic, vous avez dit que le gold standard était la scintigraphie. Je crois qu'il faut considérer que le gold standard est l'anatomopathologie, et donc la biopsie endomyocardique, qui est très loin d'être réalisée systématiquement. On en fait, mais dans des indications très ciblées. C'est donc la scintigraphie osseuse qui fait le diagnostic et qui permet, en l'absence de gammopathie monoclonale, d'affirmer le diagnostic d'amylose cardiaque à transthyrétine.

Cela dit, nous avons fait des études qui montrent que chez les patients qui ont des sténoses aortiques, quand vous faites des biopsies, vous trouvez de l'amylose et la scintigraphie est négative pour autant. Vous voyez qu'en fait, je pense que la scintigraphie sous-estime les phases débutantes. Cela dit, ce n'est pas plus mal parce que peut-être que ces patients n'ont pas à être traités à la phase débutante.

Ensuite, il y a de très belles études qui montrent qu'effectivement, depuis qu'on utilise la scintigraphie, vous avez raison de le souligner, on a une augmentation franche des diagnostics. Vous avez raison de le souligner, c'est l'avènement du diagnostic non invasif qui a permis de faire de cette pathologie qui a toujours existé une pathologie visible aujourd'hui et qu'on reconnaît.

C'est particulièrement l'arrivée du traitement qui fait que la communauté s'est emparée de la thématique et qui fait qu'aujourd'hui, il y a le diagnostic. Quand j'ai commencé la pathologie, les cardiologues ne voulaient pas la diagnostiquer parce qu'on ne pouvait pas la traiter. Maintenant qu'on peut la traiter, effectivement, c'est différent.

Vous l'avez comparée au cancer et la comparaison est extrêmement bonne puisque l'insuffisance cardiaque tue plus que le cancer, à l'exception du cancer du poumon. C'est-à-dire qu'il vaut mieux avoir un cancer solide, à l'exception du cancer du poumon, qu'une insuffisance cardiaque. En l'occurrence, on a des thérapeutiques qui permettent de diminuer la mortalité de 30 %, à savoir le tafamidis et, maintenant, on l'espère, les ARN interférents.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, mais dans l'amylose cardiaque chez la personne âgée, la mortalité est forcément plus péjorative que pour un patient de 35 ans qui a un cancer du poumon.

M. le Pr LAIREZ.- Je parle de l'insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque tue plus que le cancer. Il faut que les choses soient dites.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On n'est pas sur les mêmes populations.

M. le Pr LAIREZ.- Pour le cancer de la prostate, on est sur la même population que l'amylose cardiaque, excusez-moi, puisqu'on les diagnostique avec le même outil, la scintigraphie osseuse.

M. le Pr COCHAT, Président.- Etienne Lengliné ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci pour votre rapport. Ma question portait sur le critère de progression sous tafamidis. Je vois que dans HELIOS-B, dans les critères d'inclusion, il fallait avoir une maladie stable. En fait, je ne comprends pas très bien. La démonstration ne se fait pas chez des patients qui sont en progression. Ce sont simplement des gens qui sont sous tafamidis et chez qui on va faire une bithérapie avec ce nouveau traitement.

Je ne comprends pas. Si vous avez ce médicament en accès précoce, allez-vous attendre que les patients progressent ? Avec les critères que vous avez montrés, cela suggérerait plutôt de l'utiliser dès lors que le médicament sera accessible chez tous les patients qui sont déjà sous tafamidis.

La question annexe, c'est que là, actuellement, il y a un CPC pour patisiran. Est-ce qu'aujourd'hui, vous réservez patisiran à des gens qui progresseraient ? Finalement, c'était les mêmes données, puisque dans APOLLO-B je pense qu'il y avait aussi cette question de bithérapie et ce n'était pas forcément chez des gens qui progressent, mais y compris chez des gens qui sont en maladie stable donc par exemple, pourquoi n'utilisez-vous pas le CPC pour tous les patients actuellement qui sont sous tafamidis ?

Il n'est pas très clair, dans l'indication revendiquée, de savoir pourquoi ce serait réservé uniquement à des patients qui progressent sur des critères qui, finalement, ne sont pas très clairs et surtout pour lesquels on n'a pas de données, puisque dans l'essai clinique, il fallait avoir une maladie stable, y compris pour les patients qui sont sous tafamidis.

M. le Pr LAIREZ.- Merci pour cette remarque. Je pense que le point sensible est là. Je ne pense pas qu'il faille traiter tous les patients. Il ne faut pas traiter tous les patients, attention. On a un traitement qui est efficace, qui fonctionne, qui permet de bien contrôler la maladie chez beaucoup de patients. Pour autant, on a certains patients qui progressent.

On a deux profils. On a des patients qui progressent malgré le tafamidis et puis on a des patients qui ont une sorte de lune de miel et qui, tout d'un coup, vont se mettre à se dégrader. Pour répondre, il ne faut pas traiter tous les patients. L'objectif ne sera pas de traiter tous les patients si jamais nous venions à avoir une autorisation d'accès précoce. Comme d'ailleurs vous l'avez souligné, nous avons le compassionnel, nous ne traitons pas tous les patients.

Aujourd'hui, nous avons voulu traiter selon les critères que je vous ai présentés, qui sont extrêmement restrictifs et qui font qu'on a assez peu de patients traités. Du coup, je pense que la problématique aujourd'hui, c'est qu'on ne sait pas très bien définir la progression.

La question de Monsieur précédemment disait « qu'est-ce qui vous dit que ce n'est pas l'insuffisance cardiaque qui progresse ? », et cette remarque est très juste. Aujourd'hui, on a du mal à faire la part entre la progression de l'insuffisance cardiaque intrinsèque, ce qu'on

appelle le remodelage ventriculaire, et la progression de la maladie. Les critères qu'on a aujourd'hui sont beaucoup trop restrictifs et on les a voulus comme cela.

Ensuite, vous avez raison de le souligner, et malheureusement, là, je n'aurai pas de réponse, la population d'HELIOS-B n'est pas une population de patients qui progressent. Il y a un sous-groupe qui a été déclaré par les investigateurs comme progressant sous tafamidis, chez lesquels il y a un bénéfice du traitement vutrisiran. C'est une déclaration de l'investigateur qui dépend du raisonnement de l'investigateur et qui ne répond pas à des critères très formels, mais l'essentiel de la population, vous l'avez dit, est une population de patients ayant une amylose cardiaque à transthyrétine.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Géric ?

M. MAURA, pour la CNAM.- Merci pour toutes ces réponses et les questions. Monsieur Lairez, là, moi, je suis un peu perdu. Vous nous dites que VYNDAQEL fonctionne, mais en fait, il est insuffisant. Il est insuffisant, mais c'est marginal. C'est bien ce que vous avez dit.

M. le Pr LAIREZ.- Oui.

M. MAURA, pour la CNAM.- Là, on est en train de juger une indication qui est quand la pathologie évolue. Quand la pathologie évolue, faites-vous, oui ou non, une bithérapie VYNDAQEL et ONPATTRO ?

M. le Pr LAIREZ.- Oui.

M. MAURA, pour la CNAM.- D'accord, donc là, le besoin est couvert.

M. le Pr LAIREZ.- Oui, si vous voulez, encore une fois, avec les limites que j'ai évoquées, les critères que nous avons choisis.

M. MAURA, pour la CNAM.- Oui, c'est parce que le consensus, d'après vous, est mauvais, mais donc là, le besoin est couvert. Là, nous avons des données qui montrent que quand les patients sont traités par VYNDAQEL, c'est non significatif, et quand les patients ont évolué, c'est non significatif, donc en fait, qu'est-ce qui nous amènerait à dire que cela va fonctionner chez les patients qui évoluent, pour lesquels le besoin est déjà couvert par la bithérapie ou avec ONPATTRO ?

M. le Pr LAIREZ.- Si vous ne pouvez pas répondre à la question, je ne vais pas pouvoir y répondre non plus.

M. MAURA, pour la CNAM.- D'accord, mais c'est important pour nous d'entendre que vous ne pouvez pas y répondre.

M. le Pr LAIREZ.- Oui, mais ensuite, vous avez dit que cela ne fonctionnait pas sous bithérapie. Vous avez des données que je n'ai pas et je serais friand de les avoir.

M. MAURA, pour la CNAM.- Non, nous n'avons pas de données. C'est ce que nous a montré Madame Chevret.

M. le Pr LAIREZ.- D'accord, je n'avais pas ces données. Sous bithérapie, personne n'a ces données, mais si vous les avez, tant mieux. C'est intéressant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Elles sont dans le dossier.

M. MAURA, pour la CNAM.- Madame Chevret vient de les présenter.

M. le Pr LAIREZ.- Non, il n'y a pas les données sous bithérapie. Il y a les données dans la population totale.

M. MAURA, pour la CNAM.- De quelle bithérapie parlez-vous ? Peut-être est-ce le point sur lequel nous ne sommes pas d'accord. De quelle bithérapie parlez-vous ?

M. le Pr LAIREZ.- Je parle de la bithérapie vutrisiran-tafamidis. Nous avons une donnée de population totale.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si.

M. le Pr LAIREZ.- Pour ONPATTRO, on a un accès compassionnel et on est très satisfait de cela. Vraiment, c'est important de le dire. C'est pour cela que je le dis. Vous savez, je n'ai pas de parti pris. J'essaie juste de discuter.

M. MAURA, pour la CNAM.- On essaie aussi de comprendre comment se positionner et s'il va être bénéfique aux patients. Là, pour le coup, les données manquent.

M. le Pr LAIREZ.- Du coup, sur l'accès compassionnel, on en est content. Encore une fois, je pense que la problématique, c'est qu'on arrive un peu tardivement, en tout cas sur l'expérience des patients traités qu'on a, premièrement.

Deuxièmement, on a une problématique. Si vous prenez les données, le patisiran n'a pas montré d'effet sur la mortalité. Cela dit, vous l'avez souligné, pour le vutrisiran, dans cette indication-là, sur les patients progresseurs, ce n'était pas la population cible donc on peut aussi le critiquer.

Ensuite, la problématique qu'on a sur ONPATTRO, c'est l'hospitalisation toutes les 3 semaines, qui théoriquement se fait en ambulatoire — et cela dit, on a beaucoup de mal à le faire — et l'administration intraveineuse, ce qui fait qu'on est vraiment dans un cadre compassionnel.

M. MAURA, pour la CNAM.- Je comprends très bien. C'est compliqué pour nous de savoir si le besoin est couvert. C'est important.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le temps a passé. Je suis désolé pour ceux qui avaient levé la main, moi y compris d'ailleurs, mais on va être obligé de s'arrêter là. Merci beaucoup pour votre intervention et vos réponses à nos questions. Merci, bonne journée.

(M. le Pr Olivier Lairez quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur quelques éléments résiduels, cela tombe bien, Pierre, j'avais une question pour toi. Suite à la discussion qu'on vient d'avoir, je n'ai pas bien compris pourquoi tu n'as pas inclus ONPATTRO dans les traitements appropriés.

M. le Dr ATTALI, membre de la CT.- C'est parce qu'en fait, il ralentit la progression de la maladie, mais dans APOLLO-B, il n'y a pas eu de démonstration d'effet significatif sur la mortalité et les hospitalisations à 12 et à 24 mois, mais c'est vrai que j'aurais pu l'ajouter puisqu'en plus, il est associé maintenant en cas de progression de la maladie sous tafamidis.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Patrick ?

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Je suis un peu perdu, maintenant, parce que pour rejoindre ce que disait Etienne tout à l'heure, les critères d'inclusion dans l'étude, c'était des malades stables. Qu'est-ce qui nous prouve que les patients qui progressent sous tafamidis vont répondre à ce traitement ?

M. MAURA, pour la CNAM.- Rien.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- C'est la première question. Deuxièmement, est-ce que les patients qui sont sous tafamidis vont continuer à le prendre ou seront switchés en monothérapie ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Pierre, peux-tu répondre ?

M. le Dr ATTALI, membre de la CT.- Oui. Je pense que dans l'étude HELIOS, il y avait l'étude ancillaire qui est quand même l'évolution vers l'insuffisance cardiaque. Je pense qu'un patient qui évolue va être réhospitalisé pour de l'insuffisance cardiaque donc il échappe.

Dans toutes les études de traitement sur l'insuffisance cardiaque, on peut très bien identifier les patients qui progressent parce qu'ils sont de plus en plus souvent hospitalisés et donc on est obligé de majorer la posologie des médicaments, etc. Il y a cette analyse qui a été faite dans le sous-groupe des insuffisants cardiaques et on a un bénéfice du vutrisiran dans ce cas-là. C'est vrai que dans la population globale, cela n'a pas été identifié, mais cette analyse ancillaire l'a montré dans ce sous-groupe de patients, et je pense d'ailleurs que cette analyse ancillaire a été faite pour cela.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Cela veut donc dire qu'il y a certains patients dans l'étude qui progressaient sous tafamidis.

M. le Dr ATTALI, membre de la CT.- Tout à fait. Je pense que ce sont des patients qui ont évolué dans l'insuffisance cardiaque, et on a une diminution significative, c'est l'étude qui a montré ce bénéfice dans cette sous-population. Globalement, avec le tafamidis, on sait qu'il y a quand même un tiers qui ne répond pas ou qui évolue donc manifestement, même si cela n'a pas été étudié spécifiquement dans cette étude, on sait qu'un tiers des patients ne va pas être répondeur ou va abandonner le traitement par tafamidis. Il y a de fortes chances que ce soit un peu le même cas dans l'étude HELIOS, mais c'est vrai que cela n'a pas été étudié.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Chez ceux qui vont être traités par vutrisiran, est-ce qu'on arrêtera tafamidis ou est-ce qu'on le continuera ?

M. le Dr ATTALI, membre de la CT.- Il a un effet sur les symptômes. Je pense qu'on va le continuer parce que ce sont des mécanismes d'action différents, mais ce n'est pas sur la base de données objectives. Je pense que je ne vois pas arrêter, sauf intolérance. Je pense que ce

serait dommage. C'est vrai que ce n'est pas démontré, mais s'agissant de médicaments à mécanismes d'action différents, un qui stabilise et l'autre qui empêche l'apparition de ces molécules, je pense que ce sera continué, certainement, sauf intolérance, bien sûr. C'est la bithérapie qui va être poursuivie.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Ce n'est pas très clair. Allons-nous le préciser dans l'avis ?

M. MAURA, pour la CNAM.- Il y a ONPATTRO qui est disponible.

M. le Dr ATTALI, membre de la CT.- ONPATTRO n'a pas montré des résultats très favorables.

M. MAURA, pour la CNAM.- Celui d'aujourd'hui non plus, pour le coup.

M. le Dr ATTALI, membre de la CT.- On a quand même des critères de mortalité qu'on n'a pas avec l'étude.

M. MAURA, pour la CNAM.- Mais pas dans la population cible.

M. le Dr ATTALI.- Oui et non, parce qu'il y a l'étude ancillaire qui est la population qui échappe, puisque c'est celle qui va refaire des insuffisances cardiaques et qui progresse.

M. MAURA, pour la CNAM.- Vous regarderez les données de la diapositive de Madame Chevret qui est assez claire, je pense.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons poursuivre. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai cru comprendre, sur ce que disait le chef de projet au début en présentant le dossier, qu'il y avait une ambiguïté sur les termes d'évolution et de progression. C'est-à-dire que ce n'était pas le même intitulé dans l'AMM et dans la demande de remboursement. Est-ce que vous pourriez nous en dire un peu plus ? Je vois mal la différence, mais il y en a certainement une.

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, le laboratoire revendiquait une indication pour laquelle la pathologie évolue malgré un traitement par tafamidis ou intolérante à ce dernier, alors que l'ANSM voulait préciser « s'il y a une progression malgré le traitement tafamidis ».

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Est-ce que cela veut dire en gros qu'on applique les critères de progression qui nous ont été présentés par l'expert, ou pas ? Est-ce que c'est explicite ? Est-ce que c'est autre chose ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Cette modification du périmètre de l'indication dans un accès précoce pré-AMM était une demande de l'ANSM. On le rappelle, pour l'instant, c'est uniquement le BR positif.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai bien compris, mais je comprends mal à quoi cela fait référence précisément. Quel est le sous-texte ? Pourquoi l'ANSM a-t-elle fait cette demande et sur quoi se fonde-t-elle ? Qu'est-ce qu'elle sous-entend ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Que l'évolution peut être favorable. Non ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est la seule différence entre progression et évolution. Évolution, cela peut être dans les deux sens. Progression, c'est que dans un sens. Je ne vois pas d'autre explication.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Après, il y a les critères.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est une des difficultés soulevées par l'expert aussi. Il l'a bien dit, il y a une difficulté à le définir. Je donne la parole à Charlotte et puis après, on arrête la discussion.

Mme MASIA, pour la HAS.- C'est juste un rappel sur le critère de présomption d'innovation pour votre appréciation. La présomption d'innovation doit être appréciée par rapport au comparateur cliniquement pertinent que vous identifiez dans la pathologie, s'il existe.

M. le Pr COCHAT, Président.- En l'occurrence, ici, on a ONPATTRO pour lequel il n'y a pas de démonstration de supériorité. La seule supériorité objective et qu'on ne peut pas nier, ce sont les modalités d'administration. Il y en a une toutes les trois semaines. L'autre, c'est tous les trois mois. C'est quand même un élément qu'on ne peut pas rejeter. Est-ce que c'est suffisant pour en faire un accès précoce ? La question est là, en fait. En plus, c'est sans données.

Je propose qu'on passe au vote et qu'on vote directement sur les quatre critères de l'accès précoce. Cela permettra de gagner un peu de temps qu'on a déjà bien perdu. Nous votons. Peux-tu mettre la diapositive de vote ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais la modifier un petit peu. Je vous la présente tout de suite.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour le premier critère, il y a 20 voix pour. Concernant le deuxième critère, il y a 16 voix contre et 4 voix pour. Concernant le troisième critère, il y a 16 voix contre et 4 voix pour. Pour le quatrième critère, il y a 16 voix contre et 4 voix pour. C'est un refus de l'accès précoce.