

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

vutrisiran

**AMVUTTRA 25 mg,**

solution injectable en seringue préremplie

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022

→ Amylose héréditaire à transthyrétine

→ Secteurs : Ville et Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès par rapport à ONPATTRO (patisiran).

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

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

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

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

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

- ONPATTRO (patisiran), perfusion intraveineuse : ARN interférent indiqué chez les patients atteints de polyneuropathie de stades 1 et 2.
- TEGSEDI (inotersen), injection sous-cutanée une fois par semaine : oligonucléotide antisens indiqué dans les polyneuropathies de stade 1 et 2 chez les patients atteints d'amylose hATTR.
- VYNDAQEL (tafamidis), voie orale : stabilisateur du tétramère indiqué chez les patients atteints uniquement de polyneuropathie de stade 1.

La transplantation hépatique<sup>4</sup> est une option thérapeutique, pour les formes à début précoce (< 50 ans) avec mutation V30M. Les patients doivent avoir une survie à 5 ans estimée < 50 % pour en bénéficier. Les facteurs pronostiques de moins bonne réponse à la transplantation hépatique sont les formes à début tardif (> 50 ans), la prise en charge à un stade avancé de la maladie ou le mauvais état nutritionnel des patients<sup>3,10</sup>. La transplantation hépatique vise à prévenir la formation de nouveaux dépôts amyloïdes en supprimant la principale source de TTR mutée.

Malgré la transplantation, certains patients peuvent continuer de progresser dans la mesure où elle n'empêche pas la production de TTR mutée dans l'œil ou le cerveau et la production de TTR de type sauvage chez les patients non V30M ou âgés V30M ; ce qui peut contribuer à la progression des manifestations cliniques neurologiques, oculaires et cardiaques, même après la transplantation.

### **Place du médicament**

Compte tenu de l'absence de mise en évidence d'une supériorité du vutrisiran par rapport au patisiran mais uniquement de la démonstration d'une non-infériorité du vutrisiran versus le patisiran sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé biologique et de la quantité d'effet du vutrisiran reposant sur la démonstration d'une supériorité versus un groupe placebo externe sur le critère de la variation moyenne du score mNIS+7 après 18 mois de traitement, dans une étude ouverte, la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) est un traitement de seconde intention, après la spécialité ONPATTRO (patisiran) qui reste le traitement de 1<sup>ère</sup> intention, pour la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

En l'absence d'étude clinique comparative versus les autres comparateurs cliniquement pertinents, AMVUTTRA (vutrisiran) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules.

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription
<b>Indication concernée</b>	Traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.
<b>SMR</b>	IMPORTANT.
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité du vutrisiran versus un groupe placebo externe issu de l'étude APOLLO (étude pivot du patisiran) en termes d'amélioration du score mNIS+7, ainsi que sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés, dans une étude de phase III, HELIOS-A, réalisée en ouvert,</li> <li>- des différences relevées concernant certaines caractéristiques des patients entre les groupes vutrisiran et placebo externe et de l'absence de randomisation entre ces 2 groupes ne permettant pas d'assurer la comparabilité des groupes,</li> <li>- de la démonstration de la non-infériorité du vutrisiran versus patisiran, uniquement sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé biologique, dans l'étude ouverte de phase III HELIOS-A, ne permettant pas de valoriser le vutrisiran par rapport au patisiran,</li> <li>- de la méthodologie de l'étude HELIOS-A qui apparaît de ce fait peu robuste, ce qui atténue la portée de ses résultats,</li> </ul> <p>mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'administration du vutrisiran par voie sous cutanée trimestrielle permettant une commodité d'emploi par rapport aux alternatives disponibles, avec un impact attendu sur le parcours de soins mais sans données fournies permettant de l'étayer,</li> <li>- le profil de tolérance du vutrisiran qui apparaît favorable avec un recul limité à 18 mois de traitement,</li> </ul> <p>la Commission considère que la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus ONPATTRO (patisiran), dans le traitement des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2.</p>
<b>ISP</b>	La spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Compte tenu de l'absence de mise en évidence d'une supériorité du vutrisiran par rapport au patisiran mais uniquement de la démonstration d'une non-infériorité du vutrisiran versus le patisiran sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé biologique et de la quantité d'effet du vutrisiran reposant sur la démonstration d'une supériorité versus un groupe placebo externe sur le critère de la variation moyenne du score mNIS+7 après 18 mois de traitement, dans une étude ouverte, la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) est un traitement de seconde intention, après la spécialité ONPATTRO (patisiran) qui reste le traitement de 1ère intention, pour la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

En l'absence d'étude clinique comparative versus les autres comparateurs cliniquement pertinents, AMVUTTRA (vutrisiran) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules.

---


**Population cible**

La population cible pour AMVUTTRA (vutrisiran) est estimée à 500 patients.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>6</b>
<b>2. Indication</b>	<b>6</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>6</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>7</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>10</b>
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>11</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>11</b>
7.1 Efficacité	12
7.2 Qualité de vie	22
7.3 Tolérance	22
7.4 Résumé & discussion	25
7.5 Programme d'études	27
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>28</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>29</b>
9.1 Service Médical Rendu	29
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	30
9.3 Population cible	30
<b>10. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>31</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>31</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – Décembre 2022

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de AMVUTTRA (vutrisiran) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « *traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2* ».

AMVUTTRA (vutrisiran) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 15 septembre 2022.

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

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

Une autorisation d'accès précoce post-AMM a été accordée en date du 8 décembre 2022<sup>1</sup> pour ce médicament, dans une indication restreinte par rapport à son AMM, à savoir le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles.

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

## 2. Indication

« Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. »

## 3. Posologie

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

Posologie

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

---

<sup>1</sup> Décision n°2022.0466/DC/SEM du 8 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité AMVUTTRA.

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

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

[...]

#### **Mode d'administration**

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

## **4. Besoin médical**

L'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR) est une maladie rare, dont la prévalence était de 1 / 10<sup>6</sup> dans le monde, de 0,47 / 10<sup>6</sup> en Europe en 2014, avec une hétérogénéité selon les pays, et une prédominance dans certaines régions endémiques comme le Nord du Portugal (1 / 1 000 à 1 / 10 000)<sup>2</sup>. D'après le réseau ATTReUNET, le nombre de patients diagnostiqués en France, en 2014, était d'environ 700, dont 500 symptomatiques et 200 asymptomatiques<sup>2,3</sup>.

L'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR) est de transmission autosomique dominante. Les mutations du gène codant la transthyrétine sont pour la plupart des substitutions avec une grande hétérogénéité de génotype et de phénotype selon les patients<sup>3</sup>. A noter que la mutation V30M est associée à des manifestations plus précoces et de meilleur pronostic. Elle est retrouvée plus fréquemment chez les patients portugais.

L'instabilité de la transthyrétine a pour conséquence sa dissociation en monomère et la formation d'agrégats toxiques et insolubles de fibrilles. Les dépôts de fibrilles vont être localisés notamment :

- au niveau du système nerveux périphérique, entraînant une dégradation progressive de la fonction nerveuse sensitive et motrice. La perte de sensibilité des extrémités et les troubles moteurs distaux sont souvent les premiers symptômes visibles de la maladie. Tant que le patient est capable de marcher sans aide, la polyneuropathie est qualifiée de stade 1. Progressivement des difficultés à la marche apparaissent. Dès lors qu'une aide à la marche est nécessaire, généralement au bout de 5 ans de maladie, on parle de polyneuropathie de stade 2. Au bout de 10 ans de maladie, lorsque le patient n'est plus capable de se déplacer la polyneuropathie est de stade 3<sup>3</sup>.
- au niveau du système nerveux végétatif, des troubles dysautonomiques sont fréquents tels que diarrhée, constipation, vomissement, impuissance, hypotension.
- au niveau cardiaque : trouble du rythme cardiaque, bloc auriculoventriculaire,
- au niveau oculaire : atteinte vitréenne.

Par ailleurs, un amaigrissement inexplicable est souvent constaté. La fatigue physique est intense, en raison de la neuropathie à laquelle s'ajoute rapidement de l'insuffisance cardiaque.

<sup>2</sup> Parman Y, Adams D et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. Current Opinion 2016; 29:S3-S13

<sup>3</sup> [Internet] Consulté le 13/11/2018 <http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>

En général l'atteinte est multi-organe, bien qu'il existe des formes localisées, notamment dans le cas de l'amylose cardiaque, sans aucune atteinte neurologique associée<sup>4</sup>. Son caractère systémique impose une prise en charge multidisciplinaire qui conduit à des consultations et examens très fréquents dans des services souvent éloignés du domicile, ce qui ajoute encore de la fatigue pour le patient et représente un poids psychologique supplémentaire.

Il s'agit d'une maladie d'évolution fatale. Sans traitement, la durée de survie des patients est estimée à 7 à 12 ans depuis les premiers symptômes<sup>3</sup>.

En l'absence d'antécédents familiaux et du fait de sa rareté, le diagnostic de la maladie est difficile à poser. En l'absence de diabète, une polyneuropathie prédominant sur les petites fibres avec dysautonomie doit faire évoquer le diagnostic d'amylose. Le diagnostic fait appel à<sup>5</sup> :

- l'examen clinique,
- les explorations neurophysiologiques (EMG et exploration des petites fibres),
- l'anatomopathologie avec une biopsie pouvant être réalisée au niveau des glandes salivaires accessoires, les nerfs, les muscles, la graisse abdominale, le rein, le cœur et plus rarement le vitré,
- la biologie moléculaire avec la recherche de la mutation du gène TTR sur le chromosome 18q.

Un conseil génétique peut être demandé par les apparentés asymptomatiques, susceptibles d'être porteurs d'une mutation compte tenu de leurs antécédents familiaux<sup>6</sup>.

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

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

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

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

- ONPATTRO (patisiran), perfusion intraveineuse : ARN interférent indiqué chez les patients atteints de polyneuropathie de stades 1 et 2. Compte tenu de son efficacité démontrée sur un critère d'invalidité de la polyneuropathie et sur la qualité de vie, la Commission de la Transparence (CT) a octroyé à ONPATTRO (patisiran) un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, et a considéré qu'il représentait un traitement de première intention<sup>7</sup>.
- TEGSEDI (inotersen), injection sous-cutanée une fois par semaine : oligonucléotide antisens indiqué dans les polyneuropathies de stade 1 et 2 chez les patients atteints d'amylose hATTR. Bien que son efficacité soit démontrée sur un critère d'invalidité de la polyneuropathie, compte tenu de son profil de tolérance marqué par un risque de thrombopénie et d'atteinte rénale, la Commission a octroyé à TEGSEDI (inotersen) un SMR important, une ASMR IV dans la

<sup>4</sup> [INTERNET] Consulté le 13/11/2018 [http://www.amylose.asso.fr/amylose\\_hereditaire.php](http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php)

<sup>5</sup> Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neuropathie amyloïde familiale. Centre de Référence des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques (NNERF) 2017

<sup>6</sup> Article L.1131-1 à 7 du Code de la Santé Publique et L.16-10 et 13 du Code Civil

<sup>7</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence ONPATTRO. 20 mars 2019.



stratégie thérapeutique (excluant ONPATTRO (patisiran)) et a restreint sa place en deuxième intention chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO (patisiran)<sup>8</sup>.

- VYNDAQEL (tafamidis), voie orale : stabilisateur du tétramère indiqué chez les patients atteints uniquement de polyneuropathie de stade 1. Compte tenu de la disponibilité partielle des alternatives au moment de l'évaluation et de son faible niveau de preuve en termes d'efficacité, la Commission a octroyé à VYNDAQEL (tafamidis) un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (excluant ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen)), et a considéré qu'il représentait une option thérapeutique dans la polyneuropathie de stade 1<sup>9</sup>.

La transplantation hépatique<sup>4</sup> est une option thérapeutique, pour les formes à début précoce (< 50 ans) avec mutation V30M. Les patients doivent avoir une survie à 5 ans estimée < 50 % pour en bénéficier. Les facteurs pronostiques de moins bonne réponse à la transplantation hépatique sont les formes à début tardif (> 50 ans), la prise en charge à un stade avancé de la maladie ou le mauvais état nutritionnel des patients<sup>3,10</sup>. La transplantation hépatique vise à prévenir la formation de nouveaux dépôts amyloïdes en supprimant la principale source de TTR mutée. Après transplantation hépatique, une survie globale à 20 ans de 55,3 % a été observée dans un registre mondial incluant plus de 2000 patients<sup>5,10</sup>.

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, à savoir les spécialités ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen) et VYNDAQEL (tafamidis). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et favorisant l'observance dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.**

---

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

9 HAS. Avis de la Commission de la Transparence VYNDAQEL 23 octobre 2019.

10 Registre « The familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry » créé en 1995 et comprenant des données à l'échelle mondiale de plus de 2 000 patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique en date du 31 décembre 2017. [www.fapwtr.org](http://www.fapwtr.org).

## 5. Compareurs cliniquement pertinents

L'identification des compareurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de AMVUTTRA (vutrisiran) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en première intention dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ONPATTRO (patisiran) Alnylam France	Oui	Traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	Inscription (20/03/2019)	Important (ISP)	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui
TEGSEDI (inotersen) Akcea Therapeutics France	Non	Traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	Inscription (17/04/2019)	Important (pas d'ISP)	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (à l'exclusion d'ONPATTRO)	oui
VYNDAQEL (tafamidis) Pfizer	Non	VYNDAQEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyréline (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique.	Inscription (11/04/2012)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR IV dans la prise en charge	oui
			Réévaluation (23/10/2019)	Important (pas d'ISP)	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (excluant ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen))	oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### Conclusion

Dans le traitement de l'amylose à transthyréine (TTR) chez les patients adultes, les CCP d'AMVUTTRA (vutrisiran) sont :

- les spécialités ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen) et VYNDAQEL (tafamidis) chez les patients avec une polyneuropathie symptomatique de stade 1,
- les spécialités ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 2.

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) a obtenu une AMM le 13 juin 2022, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyréine avec polyneuropathie ».

### → Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

## 7. Analyse des données disponibles

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

- l'étude de phase III HELIOS A, multicentrique, randomisée, en ouvert, en 2 groupes parallèles selon un ratio 1 :3 (entre patisiran et vutrisiran), d'une durée totale de 42 mois, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du vutrisiran en termes d'invalidité neuropathique par rapport à un groupe placebo externe issu de l'étude APOLLO (étude pivot du patisiran (ONPATTRO)).

- une analyse post-hoc de l'étude HELIOS-A, réalisée à la demande de l'EMA, pour comparer l'efficacité du vutrisiran à celle du patisiran sur des critères cliniques de morbidité et de qualité de vie.

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

## 7.1 Efficacité

### 7.1.1 Étude HELIOS-A

<b>Titre</b>	<b>HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)</b>
<b>Clinical-trials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03759379
<b>Objectif principal</b>	Déterminer l'efficacité de vutrisiran par rapport au placebo sur les troubles neurologiques chez les patients atteints d'amylose hATTR.
<b>Type d'étude</b>	Etude de phase III, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles contre patisiran, comparative versus placebo externe de l'étude APOLLO (étude pivot de patisiran), multicentrique, stratifiée sur le génotype TTR et sur le score NIS à l'inclusion.
<b>Dates</b>	Date du 1er patient inclus : 14 février 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse à 18 mois : 26 août 2021 Fin d'étude prévue : octobre 2026 Etude menée dans 57 centres dans 22 pays (dont 4 en France ayant inclus 20 patients)
<b>Critère d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Age compris entre 18 et 85 ans ;</li> <li>– Diagnostic d'amylose hATTR avec mutation TTR documentée ;</li> <li>– Score de déficience neurologique (NIS)<sup>11</sup> compris entre 5 et 130 à la visite 2 ;</li> <li>– Score d'invalidité liée à la polyneuropathie (PND)<sup>12</sup> ≤ 3b à la visite 2 ;</li> <li>– Indice de performance de Karnofsky (KPS) ≥ 60 %.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Greffe hépatique ou susceptible de bénéficier d'une greffe hépatique durant la période de traitement ;</li> <li>– Traitement antérieur anti-TTR ou participation à un essai de thérapie génique pour l'amylose hATTR</li> <li>– Antécédents d'autres formes d'amylose ou de signes cliniques d'amylose leptoméningée ;</li> <li>– Traitement par tafamidis, doxycycline ou acide tauroursodésoxycholique<sup>13</sup> (sevrage de 14 jours avant l'instauration du traitement) ou par diflunisal (sevrage ≥ 3 jours avant l'instauration du traitement)</li> </ul>

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

12 Score d'invalidité liée à la polyneuropathie de 0 (pas de symptôme) à 4 (confiné dans un fauteuil roulant). Score 3b = patient marchant à l'aide de deux cannes

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

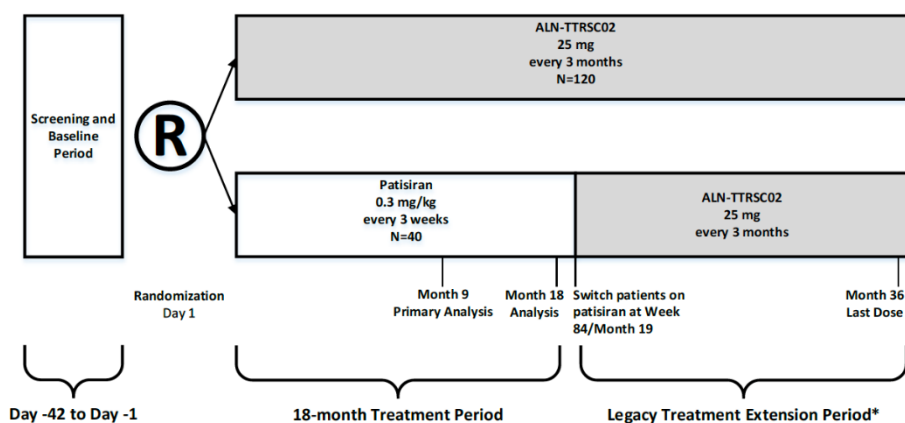
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation du score mNIS+ 714 après 18 mois de traitement par rapport à l'inclusion entre le groupe vutrisiran de l'étude HELIOS A et le groupe placebo de l'étude APOLLO.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>Critères de jugement secondaires analysés de façon hiérarchique après 18 mois :</p> <p>Comparant le groupe vutrisiran au groupe placebo de l'étude APOLLO :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Variation du score de qualité de vie, évaluée par le questionnaire Norfolk QOL-DN<sup>15</sup> ;</li> <li>– Variation de la vitesse de marche au test de marche de 10 mètres (test 10-MWT)<sup>16</sup> ;</li> <li>– Variation de l'indice de masse corporelle modifié [Indice de Masse Corporelle x taux d'albumine sérique] ;</li> <li>– Variation du score de handicap R-ODS<sup>17</sup>.</li> </ul> <p>Comparant le groupe vutrisiran au groupe patisiran de l'étude HELIOS A :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pourcentage de réduction du taux de TTR.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>L'étude comportait trois périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Une période principale de 18 mois randomisée, au cours de laquelle les patients étaient soit traités par vutrisiran soit par patisiran, avec une analyse des critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés d'efficacité à 18 mois pour l'Union Européenne.</li> <li>– Une période d'extension de traitement randomisée de 42 mois supplémentaires, au cours de laquelle l'ensemble des patients des groupes vutrisiran et patisiran ont été à nouveau randomisés (selon un ratio 1 :1) pour recevoir vutrisiran tous les 3 mois (dose de 25 mg) ou tous les 6 mois (dose de 50 mg). Les patients du groupe patisiran ont changé leur traitement par vutrisiran 3 semaines après la dernière visite à la semaine 81 (au lieu de la visite de la semaine 84 de la période d'extension initiale).</li> <li>– Cette période d'extension randomisée a remplacé la période d'extension initiale (au cours de laquelle les patients devaient être traités par vutrisiran tous les 3 mois) (amendements 4 et 5 au protocole) et visait à évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacodynamie du schéma de 50 mg tous les 6 mois par rapport à 25 mg tous les 3 mois.</li> <li>– Les évaluations de l'efficacité ont été réalisées au jour 1 de la randomisation, puis à 9 mois et à 18 mois.</li> <li>– Une période de suivi sans traitement (jusqu'à un an supplémentaire), durant laquelle les patients ont fait l'objet d'évaluations trimestrielles de la tolérance jusqu'à ce que les taux sériques de TTR reviennent à <math>\geq 80\%</math> de la valeur initiale (jusqu'à 1 an après la dernière dose du traitement de l'étude), ou jusqu'à ce que le patient débute un traitement d'abaissement de la TTR dans le cadre des soins cliniques, selon la première éventualité. Les patients étaient suivis pendant au minimum 3 mois.</li> </ul>

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

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

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

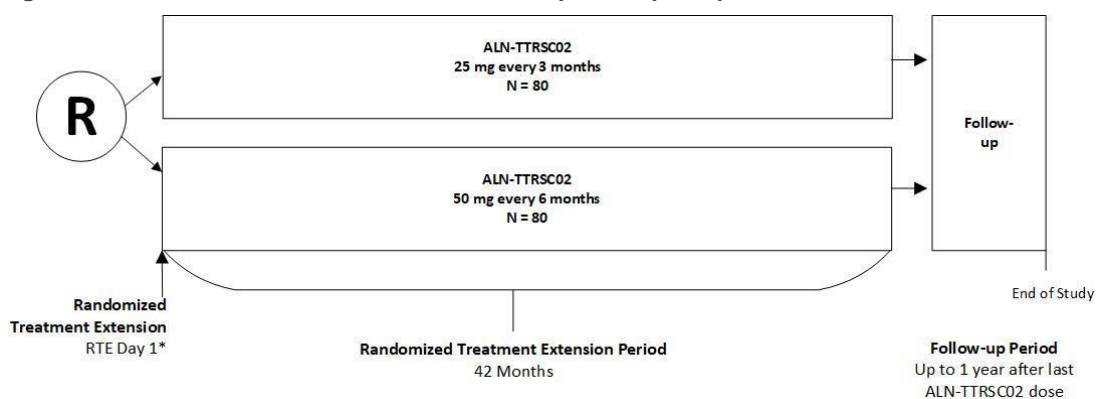
17 Le questionnaire R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) évalue le handicap vécu par le patient. Il est composé d'une échelle pondérée linéairement de 24 éléments qui capture spécifiquement les limitations d'activité et de participation sociale chez les patients.



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

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

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



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

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

<p><b>Groupes de traitement</b></p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 3:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Groupe vutrisiran : vutrisiran à la dose de 25 mg administré par voie sous-cutanée une fois tous les 3 mois ;</li> <li>– Groupe patisiran : patisiran soit à la dose de 0,3 mg/kg chez les patients &lt; 100 kg soit à la dose de 30 mg chez les patients ≥ 100 kg, administré en perfusion IV une fois toutes les 3 semaines. Tous les patients devaient recevoir une prémédication préalable à l'administration de patisiran (comprenant un corticostéroïde, du paracétamol, un antagoniste H1 et un antagoniste H2) pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion.</li> </ul> <p>La randomisation a été stratifiée sur le génotype TTR (V30M versus non-V30M) et sur le score NIS (&lt; 50 versus ≥ 50) à l'inclusion.</p>
<p><b>Calcul de l'échantillon</b></p>	<p>En supposant une efficacité comparable entre le vutrisiran et le patisiran, et sur la base des hypothèses suivantes issues de l'étude APOLLO :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Variation moyenne du score mNIS+7 après 9 mois de 0 point dans le groupe vutrisiran et de 15 ±17 points dans le groupe placebo de l'étude APOLLO ;</li> <li>– Variation moyenne du score Norfolk-QOL-DN après 9 mois de -4 points dans le groupe vutrisiran et de 11,5 ±19,2 points dans le groupe placebo de l'étude APOLLO ;</li> </ul> <p>environ 160 patients devaient être inclus dans l'étude HELIOS A, avec un ratio de randomisation de 3 : 1, pour mettre en évidence la supériorité de vutrisiran par rapport au groupe placebo de l'étude APOLLO</p>

sur le score mNIS+7 (critère de jugement principal) et le score Norfolk QOL-DN (1er critère secondaire hiérarchisé), avec une puissance > 90 %, un test t bilatéral et un risque alpha de 5 %.

Pour des raisons de tolérance, un échantillon de plus de 100 patients sous vutrisiran fournissait une assurance raisonnable que la véritable incidence cumulée sur un an des événements indésirables ne soit pas > 3 % si aucun événement indésirable n'était observé.

Pour appairer la gravité de la maladie cardiaque à l'inclusion avec la population de l'étude APOLLO, l'étude prévoyait de ne pas recruter plus de 15 % des patients avec des valeurs à l'inclusion de NT-proBNP > 3 000 ng/L.

## Méthodes d'analyse statistique

Cette étude a utilisé le groupe placebo de l'étude APOLLO (étude pivot de patisiran) comme groupe contrôle externe pour évaluer la supériorité de vutrisiran par rapport au placebo sur le critère de jugement principal et les 4 premiers critères secondaires hiérarchisés. Il était également prévu d'évaluer la non-infériorité de vutrisiran par rapport au patisiran de l'étude HELIOS A dans la procédure hiérarchique (5ème critère secondaire hiérarchisé).

Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon une procédure hiérarchique afin de contrôler la multiplicité des tests. En cas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, les critères secondaires étaient analysés selon un ordre prédéfini avec un risque alpha bilatéral de 0,05 :

- Supériorité versus placebo sur le score Norfolk QOL-DN à 18 mois ;
- Supériorité versus placebo sur le test 10-MWT à 18 mois ;
- Supériorité versus placebo sur l'indice de masse corporelle modifié à 18 mois ;
- Supériorité versus placebo sur le score R-ODS à 18 mois de traitement ;
- Non-infériorité versus patisiran sur la réduction du taux de TTR à 18 mois.

Si une comparaison était significative, le critère suivant dans la hiérarchie était testé ; si une comparaison n'était pas significative selon un risque alpha bilatéral de 0,05, les tests suivants étaient effectués avec des valeurs de p nominales.

La non-infériorité de vutrisiran par rapport à patisiran était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% de la différence médiane du pourcentage de réduction du taux de TTR (vutrisiran – patisiran) était > -10%.

Les analyses du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires à 18 mois ont été réalisées à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM), ajusté sur une covariable (valeur de base), des facteurs catégoriels (traitement, visite, génotype, âge au moment de l'apparition des symptômes, score NIS initial) et un terme d'interaction (groupe de traitement par visite). Pour l'évaluation du score mNIS+7 (critère de jugement principal), le score NIS initial n'était pas inclus dans le modèle comme facteur catégoriel.

Une méthode de covariance non structurée était utilisée pour modéliser les erreurs intra-patient. Si le modèle ne convergait pas, les structures de covariance suivantes étaient spécifiées en séquence et la première à converger était utilisée :

- Toeplitz
- Autorégressif de premier ordre
- Symétrie composée

L'approximation de Satterthwaite était utilisée pour estimer les degrés de liberté.

Des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole selon : l'âge, le sexe, l'ethnie, la région, le NIS, le génotype, le stade FAP, le traitement antérieur par stabilisateur de tétramère, la sous-population cardiaque.

Populations d'analyse :

- Population ITT modifiée (ITTm) : ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Cette population était utilisée pour évaluer les différents critères d'efficacité principaux et secondaires hiérarchisés.
- Population PP : ensemble des patients de la population ITTm répondant aux critères suivants :
  - Réalisation de la visite d'efficacité à 18 mois dans les 3 mois suivant la fenêtre de visite prévue par le protocole,
  - Absence de survenue d'événement indésirable de la COVID-19 sévère ou grave rapporté avant la date de la visite du 18ème mois,
  - Pour les patients du groupe vutrisiran : avoir reçu l'ensemble des doses prévues pendant les 72 semaines de traitement avec un retard ≤ 28 jours.



	– Population de tolérance : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.
<b>Principaux amendements au protocole</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Amendement 2 (France) du 6 mai 2020 : suppression du critère de jugement secondaire toutes causes confondues d'hospitalisation et de décès sur 18 mois chez les patients avec une atteinte cardiaque. Ce changement a été mis en œuvre sur la base de l'examen des données de base qui suggéraient qu'une minorité de patients étaient susceptibles de répondre aux critères pré spécifiés pour la sous-population cardiaque, limitant ainsi la valeur de cette analyse.</li> <li>– Amendement 4 (Global) du 19 février 2021 : ajout d'une période d'extension de traitement randomisée (1 :1) par vutrisiran permettant la comparaison descriptive d'un autre schéma posologique de vutrisiran de 50 mg deux fois par an (q6M) avec le schéma de 25 mg quatre fois par an en ce qui concerne la tolérance, la pharmacodynamique, la pharmacocinétique et l'efficacité.</li> <li>– Amendement 5 du 14 février 2022 : allongement de la période d'extension de traitement randomisée de 18 mois à 42 mois.</li> </ul>

## Résultats

### → Effectifs

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

La répartition des patients dans chaque groupe de traitement est décrite dans la figure 2 ci-dessous.



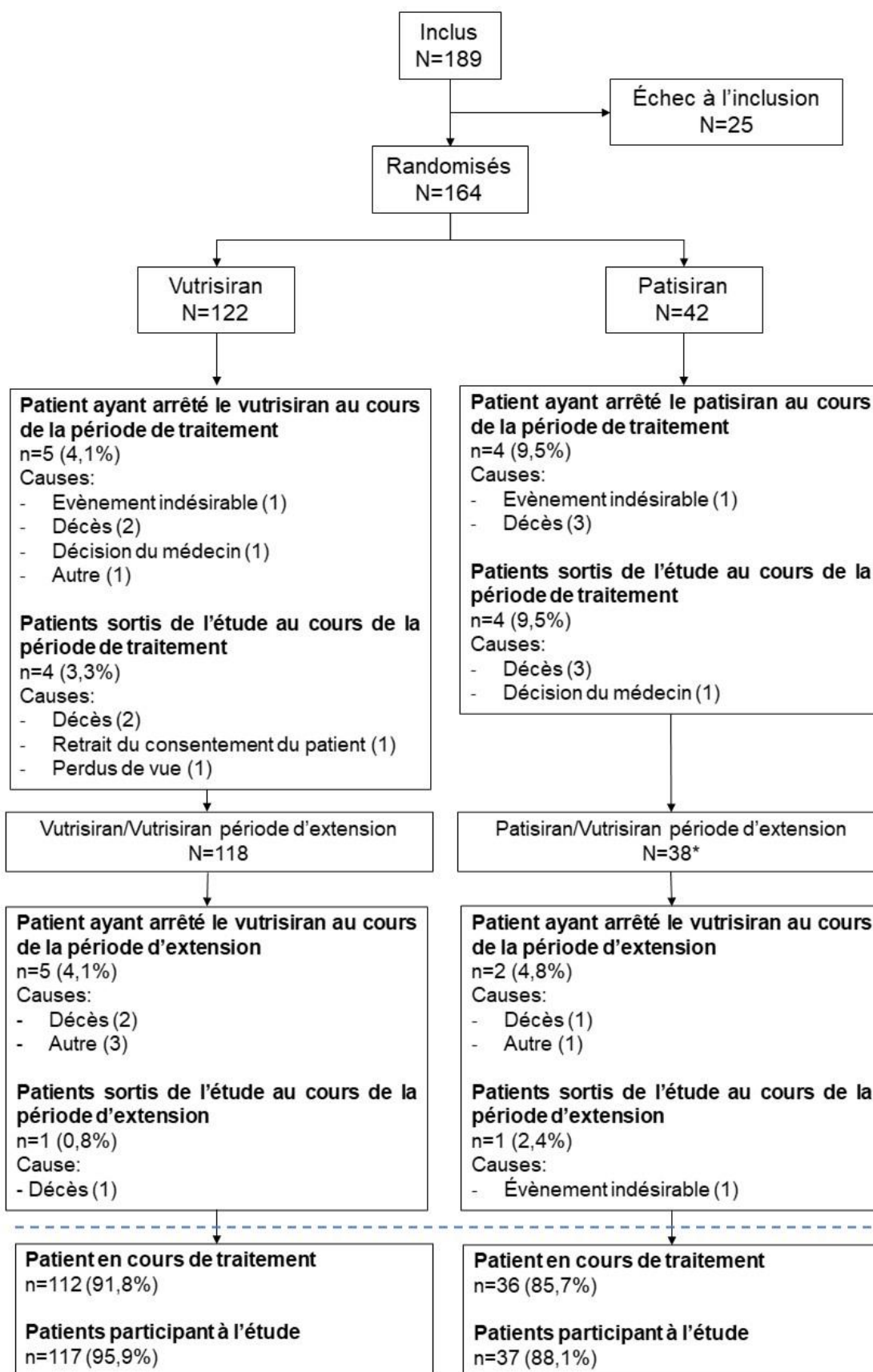


Figure 2- Répartition des patients dans l'étude HELIOS-A

## → Caractéristiques des patients à l'inclusion<sup>18</sup>

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

L'ancienneté du diagnostic de la maladie était en médiane de 2 ans. La majorité des patients (63,4 %) étaient âgés d'au moins 50 ans au moment de l'apparition des symptômes, avec une proportion plus élevée dans les groupes patisiran et placebo que dans le groupe vutrisiran. Un pourcentage de 45,1 % des patients avait une mutation V30M à l'inclusion dans le groupe vutrisiran. Parmi les patients n'ayant pas de mutation V30M (54,9 %), les génotypes les plus courants dans le groupe vutrisiran étaient Thr60Ala, Glu89Gln et Ala97Ser.

La majorité des patients des groupes vutrisiran et patisiran n'avaient pas d'insuffisance cardiaque (54,3 %) et aucun n'avait une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV. Dans le groupe placebo externe, la majorité des patients avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA I (51,9 %) et de classe NYHA II (46,8 %), alors que dans les groupes vutrisiran et patisiran, il y avait respectivement environ 10 % et 36 % des patients avec une classe NYHA I et II.

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

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

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

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

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

---

<sup>18</sup> Lorsque les moyennes sont données, elles ne concernent que les patients ayant reçu du vutrisiran et du patisiran

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

	APOLLO		HELIOS-A	
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
<b>Âge à l'inclusion (années)</b>				
Moyenne (écart-type)	62,2 (10,8)	57,8 (13,2)	58,0 (10,5)	57,9 (12,5)
Médiane (min; max)	63,0 (34; 80)	60,0 (26; 85)	60,0 (31; 81)	60,0 (26; 85)
<b>Groupe d'âge (années), n (%)</b>				
18 à 64 ans	44 (57,1)	76 (62,3)	31 (73,8)	107 (65,2)
65 à 74 ans	24 (31,2)	39 (32,0)	9 (21,4)	48 (29,3)
≥75	9 (11,7)	7 (5,7)	2 (4,8)	9 (5,5)
<b>Sexe, n (%)</b>				
Homme	58 (75,3)	79 (64,8)	27 (64,3)	106 (64,6)
Femme	19 (24,7)	43 (35,2)	15 (35,7)	58 (35,4)
<b>Ancienneté du diagnostic de l'amylose hATTR (années)</b>				
Moyenne (écart-type)	2,60 (3,24)	3,35 (3,69)	3,59 (3,16)	3,41 (3,55)
Médiane (min; max)	1,41 (0,0; 16,5)	1,94 (0,0; 15,3)	2,39 (0,1; 12,5)	2,22 (0,0; 15,3)
<b>Âge (ans) au moment de l'apparition des symptômes de l'amylose hATTR, n (%)</b>				
<50	20 (26,0)	48 (39,3)	12 (28,6)	60 (36,6)
≥50	57 (74,0)	74 (60,7)	30 (71,4)	104 (63,4)
<b>Génotype, n (%)</b>				
V30M	40 (51,9)	54 (44,3)	20 (47,6)	74 (45,1)
Non-V30M	37 (48,1)	68 (55,7)	22 (52,4)	90 (54,9)
<b>V30M à début précoce (&lt;50 ans d'âge au moment de l'apparition), n (%)</b>				
Oui	10 (13,0)	25 (20,5)	8 (19,0)	33 (20,1)
Non	67 (87,0)	97 (79,5)	34 (81,0)	131 (79,9)
<b>Antécédent de traitement par un stabilisateur de tétramère ; n (%)</b>				
Non	36 (46,8)	47 (38,5)	9 (21,4)	56 (34,1)
Oui	41 (53,2)	75 (61,5)	33 (78,6)	108 (65,9)
<b>Délai depuis l'arrêt de l'utilisation du stabilisateur de tétramère (jours)</b>				
Moyenne (écart-type)	31,39 (29,32)	58,08 (179,59)	28,48 (30,56)	49,04 (150,90)
Médiane (min; max)	22,0 (6,0; 148)	18,0 (4,0; 1210)	19,0 (4,0; 122)	18,0 (4,0; 1210)
<b>Type de stabilisateur de tétramère, n (%)</b>				
Tafamidis	27 (35,1)	53 (43,4)	25 (59,5)	78 (47,6)
Diflunisal	14 (18,2)	22 (18,0)	8 (19,0)	30 (18,3)
<b>Score de performance de Karnofsky (KPS), n (%)</b>				
60	22 (28,6)	17 (13,9)	5 (11,9)	22 (13,4)

	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
<b>70-80</b>	45 (58,4)	73 (59,8)	27 (64,3)	100 (61,0)
<b>90-100</b>	10 (13,0)	32 (26,2)	10 (23,8)	42 (25,6)
<b>Classification de la New York Heart Association (NYHA), n (%)</b>				
<b>Pas d'insuffisance cardiaque*</b>	-	68 (55,7)	21 (50,0)	89 (54,3)
<b>I</b>	40 (51,9)	11 (9,0)	5 (11,9)	16 (9,8)
<b>II</b>	36 (46,8)	43 (35,2)	16 (38,1)	59 (36,0)
<b>III</b>	0	0	0	0
<b>IV</b>	0	0	0	0
<b>Donnée manquante</b>	1 (1,3)	0	0	0
<b>NT-proBNP, n (%)</b>				
<b>≤3000 ng/L</b>	66 (85,7)	112 (91,8)	37 (88,1)	149 (90,9)
<b>&gt;3000 ng/L</b>	9 (11,7)	10 (8,2)	5 (11,9)	15 (9,1)
<b>Données manquantes</b>	2 (2,6)	0	0	0
<b>Sous-population cardiaque** ; n (%)</b>				
<b>Oui</b>	36 (46,8)	35 (28,7)	13 (31,0)	48 (29,3)
<b>Non</b>	41 (53,2)	87 (71,3)	29 (69,0)	116 (70,7)
<b>Score modifié de déficience neurologique +7 (mNIS+7)</b>				
<b>Moyenne (écart-type)</b>	74,61 (37,04)	60,55 (35,99)	57,69 (33,71)	59,82 (35,34)
<b>Médiane (min; max)</b>	71,50 (11,0; 153,5)	63,50 (2,5; 158,0)	53,44 (7,0; 137,6)	59,94 (2,5; 158,0)
<b>Score total de la qualité de vie Norfolk QOL-DN</b>				
<b>Moyenne (écart-type)</b>	55,5 (24,3)	47,1 (26,3)	47,3 (29,9)	47,2 (27,2)
<b>Médiane (min; max)</b>	53,5 (8; 111)	44,0 (-1; 105)	41,0 (1; 125)	42,0 (-1; 125)
<b>Vitesse au test de marche de 10 mètres (10-MWT; m/s)</b>				
<b>Moyenne (écart-type)</b>	0,790 (0,319)	1,006 (0,393)	1,011 (0,400)	1,007 (0,393)
<b>Médiane (min; max)</b>	0,800 (0,00; 1,53)	1,049 (0,08; 1,87)	1,000 (0,11; 1,93)	1,025 (0,08; 1,93)
<b>Échelle d'invalidité globale construite par Rasch (R-ODS)</b>				
<b>Moyenne (écart-type)</b>	29,8 (10,8)	34,1 (11,0)	34,0 (10,4)	34,1 (10,8)
<b>Médiane (min; max)</b>	30,5 (3; 48)	35,0 (5; 48)	35,0 (9; 47)	35,0 (5; 48)
<b>Score d'invalidité de la polyneuropathie (PND), n (%)</b>				
<b>I</b>	20 (26,0)	44 (36,1)	15 (35,7)	59 (36,0)
<b>II</b>	23 (29,9)	50 (41,0)	17 (40,5)	67 (40,9)
<b>IIIA</b>	22 (28,6)	16 (13,1)	7 (16,7)	23 (14,0)

	APOLLO		HELIOS-A	
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
IIIB	11 (14,3)	12 (9,8)	3 (7,1)	15 (9,1)
IV	1 (1,3)	0	0	0
<b>Score de déficience neuropathique (NIS), n (%)</b>				
<50	35 (45,5)	78 (63,9)	27 (64,3)	105 (64,0)
≥50 à <100	33 (42,9)	39 (32,0)	13 (31,0)	52 (31,7)
≥100	9 (11,7)	5 (4,1)	2 (4,8)	7 (4,3)
<b>Moyenne (écart-type)</b>	57,02 (32,04)	43,02 (28,63)	43,11 (28,23)	43,04 (28,44)
<b>Médiane (min; max)</b>	53,88 (7,0; 125,5)	36,00 (5,0; 127,0)	38,00 (5,5; 115,6)	36,50 (5,0; 127,0)
<b>TTR sérique (mg/L)</b>				
<b>Moyenne (écart-type)</b>	198,84 (58,08)	206,11 (61,03)	206,47 (65,28)	206,20 (61,94)
<b>Médiane (min; max)</b>	196,4 (58,5; 320,1)	203,2 (58,4; 343,2)	203,9 (71,0; 353,2)	203,2 (58,4; 353,2)

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

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

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

## ➔ Résultats sur le critère de jugement principal :

### Variation du score mNIS+7

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

## ➔ Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

### Variation du score de qualité de vie

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

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

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

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

### Variation de l'indice de masse corporelle modifié

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

### Variation du score de R-ODS

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

### Pourcentage de réduction du taux de TTR

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

### Analyse post-hoc de l'étude HELIOS-A

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

## 7.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été étudiée versus le groupe placebo externe au cours de l'analyse hiérarchisée dans l'étude HELIOS-A à l'aide du questionnaire Norfolk QOL-DN (cf paragraphe 7.1.1), mais le caractère ouvert de l'étude ne permet pas de prendre en compte ce résultat.

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### Données issues de l'étude clinique HELIOS-A

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

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

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

#### Principaux événements indésirables (EI)

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



l'arthralgie (10,7 %) et les vertiges (10,7 %). Une réduction du taux de vitamine A a concerné 6,6 % des patients.

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

Au cours de la période totale de traitement, 86,5 % des patients ont rapporté un EI ; la majorité des EI a été d'intensité légère à modérée ; 17 % des patients ont signalé un EI sévère et 26,5 % un EI grave. Durant cette période, 23,8 % des EI ont été considérés comme reliés au traitement dans le groupe vutrisiran/vutrisiran contre 6,1 % dans le groupe patisiran/vutrisiran.

### **EI graves**

Au cours de la période principale de traitement, le pourcentage d'EI graves a été plus important dans le groupe patisiran (42,9 %) que dans le groupe vutrisiran (26,2 %).

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

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

### **EI d'intérêt particuliers**

- Des événements hépatiques ont concerné 4,9 % des patients du groupe vutrisiran versus 14,3 % des patients du groupe patisiran, il s'agissait principalement d'une augmentation des phosphatases alcalines sanguines / augmentation des gamma-glutamyltransférases, d'une augmentation des ALAT, et une fonction hépatique anormale dans le groupe vutrisiran et d'une augmentation des ALAT/ASAT dans le groupe patisiran.
- Des événements cardiaques ont concerné 30,3 % des patients dans le groupe vutrisiran : une fibrillation auriculaire (6,6 %), un bloc de branche gauche (4,1 %), un bloc atrioventriculaire de premier degré (3,3 %), une insuffisance cardiaque (2,5 %), des extrasystoles ventriculaires (2,5 %), une tachycardie ventriculaire (2,5 %), des palpitations (2,5 %) et une tachycardie (2,5 %) versus 23,8 % des patients du groupe patisiran : une insuffisance cardiaque congestive (9,5 %) et une insuffisance cardiaque (4,8 %).
- Des événements rénaux graves ont concerné 4 patients ; 3 dans le groupe vutrisiran (insuffisance rénale / lésions rénales aiguës, insuffisance rénale aiguë) et 1 dans le groupe patisiran (insuffisance rénale).
- Des tumeurs malignes ont concerné 5 patients traités par vutrisiran (4,1 %) (néoplasme de l'endomètre, carcinome basocellulaire, adénocarcinome du col de l'utérus, carcinome urothélial de haut grade).
- Des événements oculaires ont concerné 28,7 % des patients du groupe vutrisiran versus 23,8 % des patients du groupe patisiran ; Les EI oculaires considérés comme liés au vutrisiran ont été une sécheresse oculaire (2,5 %), une décoloration sclérale (1,6 %), une vision floue (0,8 %) et une cécité nocturne (0,8 %).

- Des cas de dépression et d'idées suicidaires ont été rapportés chez 6,6 % des patients du groupe vutrisiran, et aucun dans le groupe patisiran.

## Décès

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

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

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'AMVUTTRA (vutrisiran) (version 1.0 en date du 27/07/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	- Conséquences cliniques du déficit en vitamine A, dont les symptômes différés - Réactions d'hypersensibilité
<b>Informations manquantes</b>	- Tolérance à long terme (>2 ans) - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère - Utilisation chez les femmes enceintes et effets sur la grossesse

En complément des activités de pharmacovigilance de routine, des activités additionnelles de pharmacovigilance sont prévues dans le PGR pour répondre aux risques et informations manquantes identifiées :

Tableau 2. Activités additionnelles de pharmacovigilance en cours et planifiées

Etude	Objectifs	Risques identifiés	Date rapport
HELOS-A : étude de phase III randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de ALN-TTRSC02 chez les patients atteints d'amylose hATTR (en cours)	Evaluer l'efficacité et la tolérance du vutrisiran chez les patients atteints d'une amylose hATTR avec polyneuropathie.	Tolérance à plus long-terme (>2 ans)	Rapport final attendu pour 2025
Etude ConTTRIBUTE : étude prospective observationnelle multicentrique à long-terme chez les patients atteints d'amylose hATTR (Etude initiée en novembre 2020, en cours) (amendement pour inclure le vutrisiran)	Documenter l'histoire naturelle, les caractéristiques cliniques et la prise en charge de l'amylose hATTR dans le cadre des soins cliniques de routine.	- Conséquences cliniques du déficit en vitamine A, dont les symptômes différés - Tolérance à plus long-terme (>2 ans) - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère  Utilisation chez les femmes enceintes et effets sur la grossesse et l'enfant	Rapport final attendu pour 2034



### 7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

### 7.3.4 Données issues du RCP

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

## 7.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'AMVUTTRA (vutrisiran) repose sur une étude HELIOS-A de phase III, randomisée (seuls les groupes vutrisiran et patisiran étaient randomisés), en ouvert, en groupes parallèles avec patisiran, comparative versus un groupe placebo externe issu de l'étude APOLLO (étude pivot de patisiran (ONPATTRO)).

### → Efficacité (dont qualité de vie)

La supériorité du vutrisiran a été démontrée par rapport au groupe placebo externe :

- sur le critère de jugement principal, à savoir la variation moyenne du score mNIS+7, après 18 mois de traitement avec une différence cliniquement pertinente de -28,55 points (IC95% [-34,0 ; -23,10] ;  $p < 0,0001$ ),
- sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, comprenant la qualité de vie (Norfolk QOL-DN), le handicap (R-ODS) et la mobilité (10-MWT),

La non-infériorité du vutrisiran a été démontrée par rapport au patisiran sur le pourcentage de réduction du taux sérique de TTR après 18 mois de traitement (critère de jugement secondaire biologique hiérarchisé).

### → Tolérance

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

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

La majorité des patients (97,5 %) ont rapporté au moins un EI, avec une fréquence comparable entre le groupe vutrisiran et le groupe patisiran. Le pourcentage d'EI graves a été plus important dans le groupe patisiran (42,9 %) que dans le groupe vutrisiran (26,2 %). Dans le groupe vutrisiran, les EI les plus fréquents ont été les chutes (18,0 %), la douleur aux extrémités (14,8 %), la diarrhée (13,9 %), les œdèmes périphériques (13,1 %), les infections du tractus urinaire (13,1 %), l'arthralgie (10,7 %) et les vertiges (10,7 %). Une réduction du taux de vitamine A a concerné 6,6 % des patients.

Dans le groupe patisiran, les EI les plus fréquents ont été des réactions liées à la perfusion (23,8 %), des infections du tractus urinaire (19,0 %), la diarrhée (16,7 %), les chutes (14,3 %), la constipation (11,9 %) et les céphalées (11,9 %) et une réduction du taux de vitamine A (4,8 %). Dans le groupe patisiran, les EIG ont été des réactions liées à la perfusion (7,1 %), une cellulite au site de perfusion (7,1 %), une insuffisance cardiaque congestive (4,8 %), des infections du tractus urinaire (4,8 %) et des fractures du pied (4,8 %). Les EI graves considérés comme liés au patisiran ont été une réaction

liée à la perfusion (3 patients), une cellulite au site de perfusion (2 patients) et la phlébite au site de perfusion (1 patient).

Le profil de tolérance était différent selon les groupes : il y avait davantage d'événements cardiaques dans le groupe vutrisiran (30,3 %), que dans le groupe patisiran (23,8 %), alors qu'il y avait davantage d'événements hépatiques dans le groupe patisiran (14,3 %) que dans le groupe vutrisiran (4,9 %).

## → Discussion

L'étude de phase III a démontré la supériorité du vutrisiran par rapport à un groupe placebo externe issu d'une autre étude clinique (l'étude APOLLO) sur le critère de jugement principal de la variation de score mNIS+7 à 18 mois (sur une échelle de 0 à 304 points), avec une différence de 28 points en faveur du groupe vutrisiran, ce qui est considéré comme cliniquement pertinent.

- Le groupe placebo externe issu de l'étude APOLLO et le groupe vutrisiran comportent des différences en termes d'invalidité neuropathique, de déficience neurologique et surtout d'insuffisance cardiaque, susceptibles d'impacter la portée des résultats observés. En effet, l'étude n'était pas randomisée contre le groupe placebo, or seule la randomisation permet d'assurer une comparabilité initiale des groupes.
- Le critère de jugement principal est identique à celui utilisé pour évaluer les comparateurs d'AMVUTTRA (vutrisiran). Le score mNIS+7 utilisé correspond au score NIS quantitativement modifié et enrichi d'autres variables, notamment neurophysiologiques ; bien que le score mNIS+7 ait été développé spécifiquement pour la polyneuropathie amyloïde et testé dans quelques études, seul le score NIS dispose d'une validation scientifique dans l'évaluation clinique des polyneuropathies ; si les données sur la fiabilité du score NIS sont jugées rassurantes par la Commission, la fiabilité des paramètres neurophysiologiques du score mNIS+7 est incertaine, pouvant conduire à une variabilité des mesures. Toutefois ces paramètres neurophysiologiques ne contribuent que modestement à l'échelle mNIS+7, et ont donc un faible impact sur le résultat obtenu. Le seuil de significativité clinique du score mNIS+7, considérant l'addition des sous-scores de poids très variables (échelle des sous-scores allant de 2 points à 192 points), est à ce jour encore mal établi.
- L'amélioration de la qualité de vie du vutrisiran a été démontrée par rapport au groupe placebo externe au moyen de critères de jugement secondaires hiérarchisés. Toutefois, le caractère ouvert de l'étude et la comparaison à un groupe placebo externe atténuent la portée de ce résultat. Néanmoins ces données suggèrent un impact favorable sur la qualité de vie du vutrisiran par rapport au groupe placebo externe via l'auto-questionnaire NORFOLK QOF DN.
- La durée de l'étude limitée à 18 mois ne permet pas de connaître le maintien de l'efficacité et la tolérance du vutrisiran à long terme dans cette maladie chronique.
- Le caractère ouvert de l'étude représente un biais, notamment pour l'évaluation de la non-infériorité du vutrisiran par rapport au patisiran.
- Compte tenu des caractéristiques du vutrisiran, AMVUTTRA (vutrisiran) s'administre par voie sous-cutanée tous les 3 mois, mais il n'a pas été fourni de données sur l'impact d'AMVUTTRA (vutrisiran) sur le parcours de soins et de vie.

La Commission regrette l'absence de critères de jugement permettant d'évaluer l'efficacité d'AMVUTTRA (vutrisiran) sur la fonction cardiaque, compte tenu de leur pertinence dans cette pathologie ; mais une étude est en cours pour évaluer l'efficacité du vutrisiran dans l'amylose ATTR avec cardiomyopathie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance dont la portée est atténuée par la qualité méthodologique de l'étude HELIOS-A, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'AMVUTTRA (vutrisiran) sur la morbi-mortalité. Néanmoins ces données suggèrent un impact favorable sur la qualité de vie du

vutrisiran par rapport au groupe placebo externe via l'auto-questionnaire NORFOLK QOF DN qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé, le caractère ouvert de l'étude atténuant toutefois la portée de ce résultat. Un impact sur l'organisation des soins est attendu compte tenu du mode d'administration d'AMVUTTRA (vutrisiran) par voie sous-cutanée tous les 3 mois.

En conséquence, AMVUTTRA (vutrisiran) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 7.5 Programme d'études

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

#### → Étude clinique interventionnelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
HELIOS-A	Période d'extension allant jusqu'à 42 mois supplémentaires pendant laquelle l'ensemble des patients inclus dans les groupes vutrisiran et patisiran seront à nouveau randomisés pour recevoir soit vutrisiran 25 mg tous les 3 mois soit vutrisiran 50 mg tous les 6 mois.	Octobre 2026

#### → Étude en vie réelle

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

### 7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Traitement de l'amylose ATTR avec cardiomyopathie</b>		
HELIOS-B	Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité en termes de morbi-mortalité et la tolérance de vutrisiran chez 655 patients adultes atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie (comprenant l'amylose hATTR et l'amylose ATTR de type sauvage [wtATTR])	Juin 2025

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie de prise en charge de l'amylose hATTR est décrite dans le PNDS mis à jour en 2022<sup>5</sup>.

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

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

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

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

- ONPATTRO (patisiran), perfusion intraveineuse : ARN interférent indiqué chez les patients atteints de polyneuropathie de stades 1 et 2. Compte tenu de son efficacité démontrée sur un critère d'invalidité de la polyneuropathie et sur la qualité de vie, la Commission de la Transparence (CT) a octroyé à ONPATTRO (patisiran) un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, et a considéré qu'il représentait un traitement de première intention<sup>7</sup>.
- TEGSEDI (inotersen), injection sous-cutanée une fois par semaine : oligonucléotide antisens indiqué dans les polyneuropathies de stade 1 et 2 chez les patients atteints d'amylose hATTR. Bien que son efficacité soit démontrée sur un critère d'invalidité de la polyneuropathie, compte tenu de son profil de tolérance marqué par un risque de thrombopénie et d'atteinte rénale, la Commission a octroyé à TEGSEDI (inotersen) un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (excluant ONPATTRO (patisiran)) et a restreint sa place en deuxième intention chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO (patisiran)<sup>8</sup>.
- VYNDAQEL (tafamidis), voie orale : stabilisateur du tétramère indiqué chez les patients atteints uniquement de polyneuropathie de stade 1. Compte tenu de la disponibilité partielle des alternatives au moment de l'évaluation et de son faible niveau de preuve en termes d'efficacité, la Commission a octroyé à VYNDAQEL (tafamidis) un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie (excluant ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen)), et a considéré qu'il représentait une option thérapeutique dans la polyneuropathie de stade 1<sup>9</sup>.

La transplantation hépatique<sup>4</sup> est une option thérapeutique, pour les formes à début précoce (< 50 ans) avec mutation V30M. Les patients doivent avoir une survie à 5 ans estimée < 50 % pour en bénéficier. Les facteurs pronostiques de moins bonne réponse à la transplantation hépatique sont les formes à début tardif (> 50 ans), la prise en charge à un stade avancé de la maladie ou le mauvais état nutritionnel des patients<sup>3,10</sup>. La transplantation hépatique vise à prévenir la formation de nouveaux dépôts amyloïdes en supprimant la principale source de TTR mutée. Après transplantation hépatique, une survie globale à 20 ans de 55,3 % a été observé dans un registre mondial incluant plus de 2000 patients<sup>5,10</sup> **Erreur ! Signet non défini..**

Malgré la transplantation, certains patients peuvent continuer de progresser dans la mesure où elle n'empêche pas la production de TTR mutée dans l'œil ou le cerveau et la production de TTR de type sauvage chez les patients non V30M ou âgés V30M ; ce qui peut contribuer à la progression des manifestations cliniques neurologiques, oculaires et cardiaques, même après la transplantation.

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

### **Place d'AMVUTTRA (vutrisiran) dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu de l'absence de mise en évidence d'une supériorité du vutrisiran par rapport au patisiran mais uniquement de la démonstration d'une non-infériorité du vutrisiran versus le patisiran sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé biologique et de la quantité d'effet du vutrisiran reposant sur la démonstration d'une supériorité versus un groupe placebo externe sur le critère de la variation moyenne du score mNIS+7 après 18 mois de traitement, dans une étude ouverte, la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) est un traitement de seconde intention, après la spécialité ONPATTRO (patisiran) qui reste le traitement de 1<sup>ère</sup> intention, pour la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

En l'absence d'étude clinique comparative versus les autres comparateurs cliniquement pertinents, AMVUTTRA (vutrisiran) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## **9. Conclusions de la Commission**

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

### **9.1 Service Médical Rendu**

- L'amylose à transthyrétine héréditaire avec polyneuropathie de stades 1 ou 2 est une maladie rare, grave, invalidante et d'évolution fatale.
- La spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) est un traitement préventif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- AMVUTTRA (vutrisiran) est un traitement de seconde intention, après ONPATTRO (patisiran) qui reste le traitement de 1<sup>ère</sup> intention, pour la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

#### **→ Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical identifié de disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces, bien tolérées et favorisant l'observance,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
  - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité ;
  - d'un impact favorable attendu sur la qualité de vie du vutrisiran par rapport au groupe placebo externe via l'auto-questionnaire NORFOLK QOF DN qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé, le caractère ouvert de l'étude atténuant toutefois la portée de ce résultat,

- 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,

AMVUTTRA (vutrisiran) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AMVUTTRA (vutrisiran) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## Taux de remboursement proposé : 65 %

### 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du vutrisiran versus un groupe placebo externe issu de l'étude APOLLO (étude pivot du patisiran) en termes d'amélioration du score mNIS+7, ainsi que sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés, dans une étude de phase III, HELIOS-A, réalisée en ouvert,
- des différences relevées concernant certaines caractéristiques des patients entre les groupes vutrisiran et placebo externe et de l'absence de randomisation entre ces 2 groupes ne permettant pas d'assurer la comparabilité des groupes,
- de la démonstration de la non-infériorité du vutrisiran versus patisiran, uniquement sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé biologique, dans l'étude ouverte de phase III HELIOS-A, ne permettant pas de valoriser le vutrisiran par rapport au patisiran,
- de la méthodologie de l'étude HELIOS-A qui apparait de ce fait peu robuste, ce qui atténue la portée de ses résultats,

mais prenant en compte :

- l'administration du vutrisiran par voie sous cutanée trimestrielle permettant une commodité d'emploi par rapport aux alternatives disponibles, avec un impact attendu sur le parcours de soins mais sans données fournies permettant de l'étayer,
- le profil de tolérance du vutrisiran qui apparait favorable avec un recul limité à 18 mois de traitement,

la Commission considère que la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus ONPATTRO (patisiran), dans le traitement des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2.

### 9.3 Population cible

La population cible de AMVUTTRA (vutrisiran) correspond aux patients adultes atteints d'amylose hATTR avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2.

Il existe une importante hétérogénéité des données sur la prévalence de l'amylose hATTR selon les pays, et peu de données épidémiologiques fiables sur la prévalence de cette maladie en France. Selon



une publication du réseau européen ATTRéuNET, en 2014, le nombre de patients atteints d'amylose hATTR et symptomatiques était estimé à 500 en France.

Dans son avis du 20 mars 2019<sup>7</sup>, la CT avait estimé que la population cible de la spécialité ONPAT-TRO, correspondant aux patients atteints de polyneuropathie de stade 1 ou stade 2, était d'au maximum 500 patients en France.

**La population cible d'AMVUTTRA (vutrisiran) est estimée à 500 patients.**

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### → Demande de données

La Commission souhaite être tenue informée des résultats des études en cours.

## 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 21 octobre 2022. Date d'examen : 30 novembre 2022. Date d'adoption : 14 décembre 2022.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui (Association française contre l'amylose)
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<b>AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie</b> – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec protège-aiguille (CIP : 34009 302 604 9 4)
<b>Demandeur</b>	ALNYLAM FRANCE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2022 Plan de gestion des risques
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en neurologie 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)
<b>Code ATC</b>	N07XX18

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

AMVUTTRA 25 mg, 14 décembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)