

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

CIS : 6 688 712 2

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

**AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 15 novembre 2024, complétée le 28 novembre 2024, le 6 janvier 2025 et le 16 janvier 2025 ;

Nom du demandeur : ALNYLAM France SAS

Dénomination du médicament : **AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie**

DCI/nom de code : Vutrisiran

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : Traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie évolue malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier.

**Avis de l'ANSM :**

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « **AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie** » dans l'indication thérapeutique : « Traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie progresse malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Directrice Europe et Innovation

**Annexe :** motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

**Pièces jointes** RCP, étiquetage, notice

APAC\_AAP\_FOR02 v01

## **Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM**

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan toxicologique/préclinique et de la qualité pharmaceutique :**

Le médicament a été préalablement évalué par l'agence européenne des médicaments (EMA) et autorisé par la commission Européenne le 15 septembre 2022. Dans ce contexte, l'ensemble des données requises au niveau toxicologique /préclinique et en termes de qualité pharmaceutique sont d'ores et déjà validées.

- **Au plan clinique :**

Les données déposées à l'appui de cette demande reposent sur les résultats d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle menée sur 655 patients adultes.

A l'inclusion dans l'étude, le diagnostic d'ATTR-CM a été établi par la preuve d'une atteinte cardiaque évaluée par échocardiographie avec une épaisseur de la paroi septale inter ventriculaire en fin de diastole supérieure à 12 mm, et par la présence de dépôts amyloïdes dans une biopsie tissulaire ou par le respect des critères diagnostiques validés de l'ATTR-CM basés sur la scintigraphie en l'absence de gammopathie monoclonale. Le type d'ATTR (héréditaire [ATTRh] ou sauvage [ATTRwt]) a été documenté par une analyse du gène de la TTR. Des antécédents cliniques d'insuffisance cardiaque ont été requis.

Les patients ont été randomisés dans l'étude selon un ratio 1:1 pour recevoir un placebo ou une injection sous-cutanée de 25 mg de vutrisiran tous les 3 mois jusqu'à 36 mois. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'utilisation de tafamidis à l'inclusion, du type d'ATTR (ATTRh ou ATTRwt), de la sévérité de la pathologie et l'âge des patients à l'inclusion (insuffisance cardiaque de classe I ou II de la New York Heart Association [NYHA] ET âge <75 ans versus tous les autres).

A l'inclusion, l'âge moyen (ET) était de 75,4 (6,7) ans. La majorité des patients avaient une amylose TTR de type sauvage (88,4%). La plupart (77,7%) présentaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II et un stade 1 (66,8%) ou un stade 2 (28,6%) d'ATTR. 39.6% des patients n'étaient pas traités par tafamidis au début de l'étude (sous-groupe en monothérapie).

Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant la mortalité toute causes confondues et les événements cardiovasculaires récurrents (hospitalisations pour cause cardiovasculaire et consultations en urgence pour insuffisance cardiaque). Il a été analysé à 33-36 mois dans la population totale et dans le sous-groupe en monothérapie. Une réduction statistiquement significative par rapport au placebo a été observée dans les deux analyses : HR 0.718; IC95% 0.555;0.929 ; p=0.0118 dans la population totale et HR 0.672; IC95% 0.487;0.929 ; p=0.0162 dans le sous-groupe en monothérapie. Les deux composantes du critère de jugement principal ont contribué au bénéfice observé.

Les critères de jugement secondaires confirmatoires étaient la variation à 30 mois par rapport à l'inclusion de la distance au test de marche de 6 minutes (6-MWT), du score global du questionnaire sur la myopathie de Kansas City (KCCQ OS- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary) et de la classe NYHA. La mortalité toutes causes confondues à 42 mois (incluant les données de la période en double aveugle et une période supplémentaire d'extension de 6 mois) a également été évaluée en critère de jugement secondaire. Des résultats statistiquement significatifs et cliniquement pertinents ont été observés pour tous ces critères de jugement dans la population générale et dans le sous-groupe en monothérapie.

Des résultats exploratoires du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires confirmatoires ont également montré une tendance en faveur du vutrisiran par rapport au placebo dans le sous-groupe de patients traités par tafamidis au début de l'étude.

Enfin, une analyse post-hoc chez les patients traités par tafamidis à l'inclusion et également décrits comme progressant sous tafamidis selon le jugement de l'investigateur a également montré une tendance en faveur de l'efficacité du vutrisiran par rapport au placebo.

Le profil de sécurité de vutrisiran a été similaire à celui déjà connu dans l'indication autorisée de traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie » dans l'indication thérapeutique « Traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie progresse malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier. »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition dans le cadre de l'AAP des conditionnements de l'AMM, accompagnés systématiquement de la notice papier telle que validée dans le cadre de l'AAP afin que chaque boîte utilisée dans ce cadre dispose de cette notice adaptée.