

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TEGSEDI (inotersen), médicament du système nerveux

Intérêt clinique important dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 chez les adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ▶ TEGSEDI a l'AMM dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 chez les adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (amylose hATTR).
- ▶ L'inotersen a été supérieur au placebo avec une quantité d'effet supplémentaire cliniquement pertinente démontrée sur les 2 co-critères de jugements principaux : la variation du score mNIS+7 portant sur l'invalidité de la neuropathie et sur l'échelle Norfolk-QoL-DN, un auto-questionnaire de qualité de vie.
- ▶ Il a un profil de tolérance marqué par un risque de thrombopénies dont le mécanisme d'action est insuffisamment expliqué et un risque de glomérulonéphrite. Une surveillance de la fonction rénale et de la numération plaquettaire sont nécessaires.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la maladie comprend les traitements symptomatiques des douleurs neurogènes, troubles urinaires, troubles digestifs, impuissance, hypotension orthostatique.
- A ce jour, seul le tafamidis (VYNDAQEL), un stabilisateur du tétramère de TTR, indiqué dans la polyneuropathie de stade I chez les patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire est disponible en France. Son efficacité pour ralentir le déficit neurologique périphérique n'a pas été démontrée et les informations disponibles pour ce produit sont limitées aux patients au stade précoce en cas de mutation V30M.
- La transplantation hépatique est une option thérapeutique, pour les formes à début précoce (< 50 ans) avec mutation V30M. Des greffes rénales ou cardiaques peuvent être envisagées chez les patients les plus sévèrement atteints.

■ **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

Compte-tenu de son efficacité démontré sur une échelle d'invalidité de la polyneuropathie et de son impact sur la qualité de vie démontré, mais au regard de son profil de tolérance marqué par un risque de thrombopénie et de glomérulonéphrite, et de l'existence d'une alternative (ONPATTRO) au profil de tolérance différent et considéré comme plus favorable (réactions au site d'injection) à court terme, TEGSEDI est un traitement de 2^e intention, chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO, dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

Données cliniques

- Une étude ayant inclus 173 patients atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou 2, a montré la supériorité de l'inotersen par rapport au placebo à 65 semaines :
 - sur le score mNIS+7, avec une différence des moindres carrés de -19,73 (IC95% = [-26,43 ; -13,03] ($p = 4 \times 10^{-8}$)) avec une moindre dégradation de la polyneuropathie avec TEGSEDI.
 - sur l'échelle de qualité de vie NORFOLK-QoL-DN, avec une différence des moindres carrés de -11,68 (IC95% = [-18,29 ; -5,06] ($p = 0,0006$)) avec une amélioration modeste dans le groupe TEGSEDI.
- La presque totalité des patients a rapporté un événement indésirable. Dans le groupe inotersen, 8/112 patients ont présentés un effet indésirable grave : un accident vasculaire cérébral, une hémorragie intracrânienne, une

myélopathie, 2 glomérulonéphrites, une insuffisance rénale aiguë, une néphrite tubulo-interstitielle, 2 thrombocytopénies, une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire. Au total, durant l'étude, 5/112 patients sont décédés dans le groupe inotersen et 0/60 dans le groupe placebo. Un cas de décès, correspondant à une hémorragie intracrânienne a été considéré comme possiblement relié au médicament, les autres cas de décès sont non reliés au traitement.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en neurologie

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TEGSEDI est important.
- TEGSEDI apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) dans la stratégie thérapeutique (à l'exclusion d'ONPATTRO) des patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 dans l'amylose héréditaire à transthyrétine.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 avril 2019 (CT-17282)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »