

Décision n° 2025.0061/DC/SEM du 20 février 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité AMVUTTRA (Vutrisiran)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 février 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ALNYLAM France SAS pour la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) reçue le 15 novembre 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 25 novembre 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 28 novembre 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 décembre 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 10 et 28 janvier 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 16 janvier et 4 février 2025 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 3 février 2025 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 12 février 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament AMVUTTRA (vutrisiran), dans l'indication « 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. »

Le laboratoire ALNYLAM France SAS a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « 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 » étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante. L'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec une cardiomyopathie est une maladie grave et d'évolution fatale. Les répercussions cardiaques sont potentiellement invalidantes (insuffisance cardiaque et troubles du rythme notamment). Les patients peuvent également présenter des manifestations extracardiaques invalidantes, comme des atteintes articulaires et de perte de l'audition. D'après les résultats mis à jour en 2023 de l'étude observationnelle française ePACT (étude de la Prévalence de l'Amylose Cardiaque à Transthyrétine), réalisée à partir des données rétrospectives du SNDS entre 2011 et 2019, l'incidence de l'ATTR avec cardiomyopathie a été estimée à 8 950 patients sur cette période.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité ONPATTRO (patisiran) fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle dans l'indication 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.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié dans cette maladie grave, rare et invalidante.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car les résultats de l'étude HELIOS-B de phase 3 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle ne sont pas suffisamment robustes pour démontrer une efficacité d'AMVUTTRA (vutrisiran) chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie progresse malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier. En effet, les données dans cette population reposent uniquement sur des analyses post-hoc de l'étude HELIOS-B dont les résultats sont exploratoires. Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. En effet, aucune donnée clinique comparant Amvuttra (vutrisiran) et Onpattro (patisiran) n'est disponible. En outre, le plan de développement n'est pas adapté car il ne comporte pas d'étude susceptible de démontrer une efficacité dans l'indication revendiquée dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament AMVUTTRA (vutrisiran) n'est donc pas susceptible de combler le besoin médical qui ne reste que partiellement couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « 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 ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 20 février 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vutrisiran

AMVUTTRA 25 mg,

Solution injectable en seringue préremplie

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 12 février 2025

- Amylose héréditaire à transthyrétine avec cardiomyopathie
- Adulte

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « 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 »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

Il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante. L'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec une cardiomyopathie est une maladie grave et d'évolution fatale. Les répercussions cardiaques sont potentiellement invalidantes (insuffisance cardiaque et troubles du rythme notamment). Les patients peuvent également présenter des manifestations extracardiaques invalidantes, comme des atteintes articulaires et de perte de l'audition.

La prévalence mondiale est estimée à 1/100 000, et d'après les résultats mis à jour en 2023 de l'étude observationnelle française ePACT (étude de la Prévalence de l'Amylose Cardiaque à Transthyrétine), réalisée à partir des données rétrospectives du SNDS entre 2011 et 2019, l'incidence de l'ATTR avec cardiomyopathie a été estimée à 8 950 patients sur cette période.

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité ONPATTRO (patisiran) fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle dans l'indication 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.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié dans cette maladie grave, rare et invalidante.

AMVUTTRA (vutrisiran) dans l'indication considérée n'est pas susceptible d'être innovant car :

- Bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, les résultats de l'étude HELIOS-B de phase 3 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle ne sont pas suffisamment robustes pour démontrer une efficacité d'AMVUTTRA (vutrisiran) chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie progresse malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier. En effet, les données dans cette population reposent uniquement sur des analyses post-hoc de l'étude HELIOS-B dont les résultats sont exploratoires.
- Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. En effet, aucune donnée clinique comparant AMVUTTRA (vutrisiran) et ONPATTRO (patisiran) n'est disponible.
- Le plan de développement n'est pas adapté car il ne comporte pas d'étude susceptible de démontrer une efficacité dans l'indication revendiquée dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante,
- Il n'est donc pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

Contexte	4
1. Environnement médical	6
1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
1.2 Prise en charge actuelle	8
1.3 Couverture du besoin médical	9
2. Synthèse des données	9
2.1 Données disponibles	9
2.2 Synthèse des données d'efficacité	10
2.2.1 Etude HELIO-B versus placebo	10
2.3 Profil de tolérance	13
2.4 Modification du parcours de soins	14
2.5 Programme d'études	14
3. Discussion	14
4. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
4.1 Maladie grave, rare ou invalidante	16
4.2 Absence de traitement approprié	16
4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	17
4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	17
4.5 Recommandations	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – [Date]

Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « 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. » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 03/02/2025) : « 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. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	vutrisiran (N07XX18) AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie – B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 302 604 9 4)
Laboratoire	ALNYLAM France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	AMVUTTRA (vutrisiran) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes le 15 octobre 2024 dans une indication plus large que celle de l'AP, à savoir le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).
Conditions et statuts	– Statut particulier • Médicament orphelin (22/07/2022)
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie recommandée d'AMVUTTRA est de 25 mg administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois. Une supplémentation en vitamine A à une dose d'environ 2 500 UI à 3 000 UI par jour au maximum est recommandée pour les patients traités par AMVUTTRA. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre médicament du système nerveux.
Mécanisme d'action	Le vutrisiran est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, stabilisé chimiquement, qui cible spécifiquement les ARN messagers (ARNm) mutés et/ou sauvage du gène de la transthyrétine (TTR) et qui est lié de manière covalente à un ligand contenant trois résidus de N acétylgalactosamine (GalNAc) permettant de délivrer le pARNi aux hépatocytes. Grâce à un processus naturel appelé interférence par ARN (ARNi), le vutrisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm du gène TTR dans le foie, ce qui entraîne une diminution des taux sériques de protéine TTR mutée et sauvage.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : AMVUTTRA (vutrisiran) n'est pas pris en charge dans un autre pays d'Europe dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce pré-AMM. AMVUTTRA (vutrisiran) n'a pas l'AMM dans cette indication aux Etats-Unis.

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Autres indications de l'AMM	AMVUTTRA (vutrisiran) est également indiqué 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 » (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce à AMVUTTRA (vutrisiran) dans l'indication suivante « traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles » le 30 novembre 2022^{1,2}. La CT a déjà évalué AMVUTTRA (vutrisiran) dans l'indication suivante : « traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR V versus ONPATTRO (patisiran) (Avis du 14/12/2022).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 12 février 2025. – Contribution de parties prenantes : Oui (audition de l'Association française contre l'amylose) – Expertise externe : Oui

¹ Avis du collège de la HAS en date du 8 décembre 2022. Ce médicament n'entre plus dans le dispositif de l'accès précoce (publication de l'inscription au remboursement au JO du 8/03/2024).

² Ce médicament n'entre plus dans le dispositif de l'accès précoce (prise en charge publiée au JO du 08/03/2024).

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'amylose à transthyrétine (ATTR) est une maladie causée par le dépôt d'une forme instable et mal repliée de la transthyrétine, qui s'accumule sous forme de fibrilles amyloïdes toxiques. La transthyrétine est une protéine synthétisée par le foie, normalement impliquée dans le transport de la thyroxine.

L'anomalie peut être génétique, liée à une mutation sur le gène de la transthyrétine, c'est la forme dite héréditaire, à transmission autosomique dominante. Les mutations du gène codant la protéine transthyrétine sont pour la plupart des substitutions avec une grande hétérogénéité de génotype et de phénotype selon les patients.³

Elle peut également être due aux dépôts d'une forme anormale de transthyrétine dite sénile, c'est la forme sauvage.

Une amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie (ATTR-CM) peut être suspectée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée⁴.

Le diagnostic est le plus souvent suspecté devant une hypertrophie pariétale du ventricule gauche, qui est considérée comme significative si elle est supérieure à 13 ou 14 mm⁵.

Chez les patients adultes ayant des antécédents familiaux d'ATTR héréditaire et des symptômes évocateurs, la mise en évidence d'une mutation par séquençage du gène permet le diagnostic de l'ATTR héréditaire. Un conseil génétique peut être demandé pour les apparentés asymptomatiques, susceptibles d'être porteurs d'une mutation compte tenu de leurs antécédents familiaux.⁶

Il existe deux formes d'ATTR présentant des profils différents, toutes deux liées à la formation de dépôts amyloïdes toxiques de TTR :

- **L'ATTR sauvage dite sénile ou wild type (wtATTR)** : forme acquise, la plus fréquente, dans laquelle le précurseur est la transthyrétine non-mutée. Elle a une symptomatologie à prédominance cardiaque bien que des dépôts et symptômes extracardiaques soient courants, notamment avec des expressions neurologiques de la maladie^{7,8,9}. Sa prévalence est estimée à environ 10 % chez les patients âgés de plus de 80 ans¹⁰. La formation pathologique d'amylose semble être associée au vieillissement^{11,12,13}.
- **L'ATTR héréditaire dite mutée (hATTR)** : forme familiale causée par une mutation à transmission autosomique dominante sur le gène de la TTR. Plus de 120 mutations pathogènes ont

³ <http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>

⁴ Donnelly JP and Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med 2017;84:12-26.

⁵ <https://www.ahajour-nals.org/doi/full/10.1161/CIRCIMAGING.112.979294#:~:text=According%20to%20the%20recent%20American,and%2014%20mm%20considered%20borderline.>

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

⁷ Réseau Amylose. Réseau Amylose. 2024 [cité 19 août 2024]. Physiopathologie et classification des amyloses.

⁸ Wajnsztajn Yungheer F, Kim A, Boehme A, Kleyman I, Weimer LH, Maurer MS, et al. Peripheral neuropathy symptoms in wild type transthyretin amyloidosis. J Peripher Nerv Syst. sept 2020;25(3):265-72.

⁹ Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. Curr Med Res Opin. 1 janv 2013;29(1):63-76.

¹⁰ Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. Arch Cardiovasc Dis. oct 2013;106(10):528-40.

¹¹ Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. Circ Res. 14 mai 2021;128(10):1554-75.

¹² Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N. Age-Related Oxidative Modifications of Transthyretin Modulate Its Amyloidogenicity. Biochemistry. 19 mars 2013;52(11):1913-26.

¹³ Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. Cardiovasc Res. 3 févr 2023;118(18):3517-35.

été identifiées^{14,15,16}, avec des atteintes tissulaires variables selon la mutation⁷. Cette forme débute généralement chez des patients plus jeunes (vers 60 ans) que la forme sauvage. Selon le type de mutation, on retrouve une expression variée de signes cardiaques ou neurologiques.

Une des classifications de l'ATTR possibles stratifie les patients atteints d'ATTR-CM héréditaire ou sauvage en catégories pronostiques en utilisant les biomarqueurs sériques NT-proBNP et DFGé :

- Stade 1 (risque plus faible) : NT-proBNP ≤ 3000 ng/L et DFGé ≥ 45 mL/min/1,73m²
- Stade 2 (risque intermédiaire) : tous les autres patients ne répondant pas aux critères des stades 1 ou 3
- Stade 3 (risque plus élevé) : NT-proBNP > 3000 ng/L et DFGé < 45 mL/min/1,73m²

Sur la base des données publiées, cette classification permet de distinguer les patients dont la survie médiane est d'environ 6, 4 ou 2 ans respectivement pour les stades 1, 2 et 3.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Dans les deux formes d'amyloses à TTR, le dépôt de fibrilles amyloïdes au niveau cardiaque entraîne un épaississement et une réduction de l'élasticité du myocarde. Cette atteinte cardiaque conditionne le pronostic vital du patient.^{17, 18}

Ces atteintes se traduisent au plan clinique par des symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée...) et des troubles rythmiques fréquents à l'étage auriculaire (flutter et FA) et moins fréquents à l'étage ventriculaire.¹⁹

Les atteintes cardiovasculaires décrites dans la maladie sont notamment^{25,20} :

- insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée²¹;
- arythmies atriales : très fréquentes chez les patients atteints d'une ATTR sauvage ;
- troubles de la conduction : première manifestation cardiaque chez 7% des patients²⁰ ;
- atteintes valvulaires : en particulier le rétrécissement aortique en bas débit, présentant souvent une forme clinique particulière (forme bas débit-bas gradient) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC).

Les manifestations liées aux dépôts extracardiaques sont variées : à savoir une neuropathie périphérique et autonome, un syndrome du canal carpien souvent bilatéral ou une sténose du canal lombaire. Historiquement, les patients atteints de la forme sauvage ou de certains variants (tels que V122i^{22,23}) étaient considérés comme ayant une atteinte essentiellement cardiaque ; néanmoins, ces dernières

¹⁴ Association française contre l'amylose. Mieux connaître les amyloses [Internet]. 2020. Disponible sur: https://amylose.asso.fr/wp-content/uploads/2020/11/LivretMieuxConnaîtreLamylose_Ed2020_WEB_V2.pdf

¹⁵ Planté-Bordeneuve. Neuropathies amyloïdes familiales à transthyréline : diagnostic et nouvelles perspectives thérapeutiques. Lett Neurol Nerf Muscle. 2010;111-9.

¹⁶ Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. Am J Manag Care. 2017;S107-12.

¹⁷ Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis*. Amyloid. 2 juill 2016;23(3):194-202.

¹⁸ Protocole National de Diagnostic et de Soins - Amyloses cardiaques [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/pnds_amyloses_cardiaques_v20_version_finale_31082021.pdf

¹⁹ <https://reseau-amylose.org/jesuissoinant/pour-le-cardiologue/les-symptomes-cardiaques-et-extracardiaques-des-amyloses/>

²⁰ Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A et al. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017; 70:991-1004.

²¹ <https://www.ahajournal.org/doi/full/10.1161/CIRCIMAGING.112.979294#:~:text=According%20to%20the%20recent%20American,and%2014%20mm%20considered%20borderline.>

²² Qarni TN, Jones FJS, Drachman B, Khella S, Pieretti J, Bustamante NS, et al. Treatment characteristics of patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a cohort study. Orphanet J Rare Dis. 8 mai 2024;19(1):191

²³ Parker MM, Damrauer SM, Tcheandjieu C, Erbe D, Aldinc E, Hawkins PN, et al. Association of the transthyretin variant V122I with polyneuropathy among individuals of African ancestry. Sci Rep. 2 juin 2021;11(1):11645.

années, plusieurs études^{8,9,24} apportent l'existence d'une polyneuropathie chez ces patients et renforcent l'intérêt de suivre l'impact de la polyneuropathie en termes de symptômes et d'impact sur la qualité de vie.

Selon la contribution de l'association de patients, la maladie impacte la qualité de vie du patient ainsi que celle de son entourage (fatigue, diminué dans les actions quotidiennes) et l'espérance de vie.»

Épidémiologie

L'ATTR est une maladie rare, avec une prévalence estimée à 1/100.000²⁵ dans la population mondiale. Il n'existe à ce jour aucune donnée épidémiologique de l'ATTR spécifique permettant d'estimer la prévalence de la forme cardiaque²⁶. Cependant, d'après les résultats mis à jour en 2023 de l'étude observationnelle française ePACT (étude de la Prévalence de l'Amylose Cardiaque à Transthyréline), réalisée à partir des données rétrospectives du SNDS entre 2011 et 2019, l'incidence de l'ATTR avec cardiomyopathie a été estimée à 8 950 patients sur cette période.²⁷ Selon avis d'expert, il est à noter que l'incidence et la prévalence augmentent en lien avec une amélioration du diagnostic.

1.2 Prise en charge actuelle

La stratégie thérapeutique de l'amylose cardiaque à transthyréline repose actuellement sur des traitements symptomatiques conventionnels de l'insuffisance cardiaque^{28,29} avec les antagonistes de l'aldostérone ou les diurétiques. Les bêta-bloquants ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne sont pas recommandés car mal tolérés. Les médicaments de la fibrillation atriale tels que des anticoagulants (warfarine) sont utilisés.

Dans le traitement de l'amylose cardiaque, trois mécanismes d'action sont ciblés³⁰ :

- **Suppression de la transthyréline anormale et/ou de sa source principale de synthèse :**

La greffe de foie peut être envisagée.**Erreur ! Signet non défini.** Elle n'est cependant pas indiquée chez les patients ayant une forme sauvage, et est généralement recommandée dans les stades précoces de la maladie pour les patients atteints de forme héréditaire.

Une transplantation cœur-foie peut également être envisagée chez des patients ayant une cardiomyopathie amyloïde sans atteinte neurologique, ou chez des patients candidats à une greffe hépatique et avec une atteinte cardiaque confirmée par échocardiographie, en cas de mutations autre que Val30Met.

- **Stabilisation de la transthyréline :**

Le tafamidis (VYNDAQEL 20 mg) dispose d'une AMM dans l'amylose à transthyréline de type sauvage et héréditaire chez les patients adultes avec une cardiomyopathie (ATTR-CM) (Avis de la Commission de la Transparence du 23/09/2020, SRM important, ASMR II).

²⁴ Kharoubi M, Bézard M, Galat A, Le Bras F, Pouillot E, Molinier-Frenkel V, et al. History of extracardiac/cardiac events in cardiac amyloidosis: prevalence and time from initial onset to diagnosis. ESC Heart Fail. déc 2021;8(6):5501-12.

²⁵ 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.

²⁶ Avis de la Commission de la Transparence – VYNDAQEL – 23 septembre 2020

²⁷ Damy T, Bourel G, Slama M, Algalarrondo V, Lairez O, Fournier P, et al. Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in- and out-patient databases. Orphanet J Rare Dis. 6 nov 2023;18(1):345.

²⁸ Rapezzi C, Quarta CC et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010, 7:398–408.

²⁹ [INTERNET] consulté le 12/08/2020 <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/06/5124-Tafamidis-for-TTR-CM-V1.0-JUN2018-NON-CONF.pdf>

³⁰ MM Kittleston, MS Maurer, A Ambardekar et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management. a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020 ; 142 : e7-e22

La spécialité ONPATTRO (patisiran) a une AMM 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 (Avis de la CT du 20 mars 2019 : SMR important, ASMR III). Depuis le 17 mai 2024, la spécialité ONPATTRO (patisiran) fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle dans l'indication « 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 »³¹.

– **Résorption des fibrilles amyloïdes toxiques de transthyrétine :**

A ce jour, aucun médicament basé sur ce mode d'action ne possède d'AMM dans l'ATTR-CM.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Le traitement suivant est considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

ONPATTRO (patisiran) est disponible dans le cadre de prescription compassionnelle dans le 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.

→ Traitements non-médicamenteux

La greffe de foie peut être envisagée. Elle n'est cependant pas indiquée chez les patients ayant une forme sauvage, et est généralement recommandée dans les stades précoces de la maladie pour les patients atteints de forme héréditaire. **Erreur ! Signet non défini.**

Une transplantation cœur-foie peut également être envisagée chez des patients ayant une cardiomyopathie amyloïde sans atteinte neurologique, ou chez des patients candidats à une greffe hépatique et avec une atteinte cardiaque confirmée par échocardiographie, en cas de mutations autre que Val30Met.

Cependant, la greffe de foie ou la greffe foie-cœur ne peuvent pas être considérées comme un CCP.

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par l'alternative disponible. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation d'AMVUTTRA (vutrisiran) repose sur une étude clinique de phase III HELIOS-B, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 655 patients atteints d'ATTR-CM héréditaire ou sauvage et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du vutrisiran sur des critères de morbi-mortalité.

³¹ <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-17-05-2024-cadre-de-prescription-compassionnelle-de-onpattro-patisiran-2-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etude HELIO-B versus placebo

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle³², dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du vutrisiran par rapport au placebo en termes de réduction de la mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiovasculaires chez des patients adultes atteints d'ATTR-CM.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était au maximum de 36 mois avec un suivi en ouvert de 2 années supplémentaires où tous les patients recevaient le vutrisiran, et un suivi d'un an après la fin de l'étude.

L'étude a débuté le 26/11/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire a eu lieu le 14/06/2024.

Traitements reçus

Un total de 655 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe vutrisiran : 25 mg, en injection SC une fois tous les 3 mois
- Groupe placebo : en injection SC une fois tous les 3 mois

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : l'utilisation du tafamidis à l'inclusion, le type d'amylose (ATTR-CM wt vs ATTR-CM v) et la sévérité des patients (classe NYHA I ou II et âge < 75 ans versus (âge ≥ 75 ans ou classe NYHA III).

Chez les patients traités par tafamidis à l'inclusion, ce traitement était maintenu tout au long de l'étude (sauf en cas d'EI nécessitant son arrêt) ; chez les patients non traités par tafamidis à l'inclusion (population en monothérapie), l'initiation d'un traitement par tafamidis dans les 12 mois suivants la décision d'inclusion dans l'étude ne devait pas être prévue par l'investigateur (critères de non inclusion), mais était néanmoins autorisée notamment sur demande des patients.

Population de l'étude

Un total de 655 patients a été randomisé dans l'étude, avec 326 patients dans le groupe vutrisiran et 329 patients dans le groupe placebo.

La population à l'étude comprenait deux sous-groupes, un sous-groupe dénommé tafamidis comprenant les patients traités par tafamidis à l'inclusion, et un sous-groupe en monothérapie, comprenant les patients naïfs de tafamidis à l'inclusion et pour lesquels il n'est pas prévu d'instaurer un traitement par le tafamidis au cours des 12 mois suivant la randomisation.

Une analyse post-hoc et, donc exploratoire, de l'étude HELIOS-B a également été réalisée pour évaluer les patients en bithérapie progressant sous tafamidis. Les résultats de cette analyse étant exploratoires et non significatifs, ils ne seront pas décrits en détail dans cet avis

A l'inclusion dans l'étude, au sein de la population totale, l'âge moyen (ET) était de 75,4 (6,7) ans. La majorité des patients étaient de sexe masculin (92,5%) et avaient une amylose TTR de type sauvage (88,4%). L'ancienneté du diagnostic était en moyenne de 1,43 ans (de 0,0 à 11,1 ans). L'âge moyen des patients au moment de l'apparition des symptômes était de 73,3 ans (de 35 à 85 ans). 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.

³² Dont 4 centres en France.

Les patients inclus étaient naïfs de tafamidis (n= 395) ou traités par tafamidis à l'inclusion qui était maintenu tout au long de l'étude (bithérapie) (n=260). Les patients sous tafamidis étaient traités par ce médicament depuis environ 11 mois.

Concernant l'insuffisance cardiaque mesurée par la classification NYHA, il y avait des différences entre le sous-groupe tafamidis et le sous-groupe en monothérapie ; dans le sous-groupe tafamidis, environ 13 % des patients avaient une classe NYHA de niveau I, 77,7 % des patients avec une classe NYHA de niveau II et 9,5 % des patients avaient une classe NYHA de niveau III. Dans le sous-groupe en monothérapie, environ 7 % des patients avaient une classe NYHA de niveau I, 86,3 % des patients avec une classe NYHA de niveau II et 7 % des patients avaient une classe NYHA de niveau III.

Les patients avaient majoritairement une ATTR de stade 1 à l'inclusion, environ 67 % dans le sous-groupe tafamidis et 63,5 % dans le sous-groupe en monothérapie ; environ 29 % des patients du sous-groupe tafamidis et 31 % des patients du sous-groupe en monothérapie avaient une ATTR de stade 2 ; 4,6 % et 5,3 % des patients respectivement du sous-groupe en monothérapie et du sous-groupe tafamidis avaient une ATTR de niveau 3.

Populations d'analyse dans l'étude HELIOS-B :

- Population d'analyse globale (FAS) : ensemble des patients randomisés et qui ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude.
- Sous-population FAS en monothérapie (mono-FAS) : ensemble des patients de la population FAS qui n'étaient pas traités par le tafamidis au début de l'étude, et qui représentait 60,3 % des patients de l'étude.
- Population de tolérance globale : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.
- Sous-population de tolérance en monothérapie : ensemble des patients de la population de tolérance qui n'étaient pas traités par le tafamidis au début de l'étude.

Les patients qui ont cessé de prendre le traitement pendant la période de double aveugle (DB) ou d'extension en ouvert (OLE) pouvaient rester dans l'étude jusqu'à la fin du suivi de la tolérance.

Au total, 177 patients (27,1%) ont arrêté prématurément le traitement à l'étude durant la période principale en double-aveugle, avec une proportion plus importante sous placebo : 78 patients (23,9%) dans le groupe vutrisiran et 99 patients (30,1%) dans le groupe placebo. Les raisons les plus fréquentes ont été le décès (85 patients), l'abandon par le patient (46 patients) et la survenue d'un EI (26 patients).

Au total, 162 patients ont arrêté prématurément de participer à l'étude : 69 patients (21,2%) dans le groupe vutrisiran et 93 patients (28,3%) dans le groupe placebo. Les principales raisons étaient le décès (112 patients) et l'abandon par le patient (26 patients).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant la mortalité toutes causes et les événements cardiovasculaires récurrents (hospitalisations pour cause cardiovasculaire et visites en urgence pour insuffisance cardiaque sans hospitalisation) après 30 à 36 mois de traitement. Ce critère de jugement était évalué dans la population totale et le sous-groupe de patients en monothérapie (vutrisiran seul) selon une procédure pré-spécifiée de gestion du risque alpha liée à la multiplicité des tests.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- Variation du test de la marche 6 min (6-MWT) à 30 mois

- Variation du score global au questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-OS)³³ à 30 mois
- Mortalité toutes causes confondues jusqu'à 42 mois
- Evolution du stade de la classe NYHA³⁴ de l'insuffisance cardiaque à 30 mois

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

Une réduction statistiquement significative du critère principal composite de morbi-mortalité (mortalité toutes causes confondues et événements CV récurrents) a été observée dans le groupe vutrisiran par rapport au groupe placebo, dans la population totale et dans le sous-groupe en monothérapie : Cette réduction du risque était de 28,2 % dans la population totale (HR=0,718 ; IC95% (0,555 ; 0,929) ; p=0,0118) et de 32,8 % dans le sous-groupe en monothérapie (HR : 0,672 ; IC95% (0,487 ; 0,929) ; p=0,0162).

La mortalité toutes causes a concerné 15,6 % des patients sous vutrisiran dans la population totale, et 21 % des patients sous placebo ; dans le sous-groupe en monothérapie, elle était respectivement de 18,4 % et 23,1 %.

Les événements cardiovasculaires récurrents ont concerné dans la population totale 34,4 % des patients sous vutrisiran et 40,5 % des patients sous placebo ; dans le sous-groupe en monothérapie, ils concernaient respectivement 33,7 % et 43,7 % des patients.

Tableau 1 – Résultats sur le critère de jugement principal – Etude HELIOS-B

	Population totale		Sous-groupe en monothérapie	
N	Placebo N=328	Vutrisiran N=326	Placebo N=199	Vutrisiran N=196
Nombre d'évènements	332	251	211	155
Mortalité toutes causes	69	51	46	36
Evènements CV récurrents	263	200	165	119
Hospitalisations CV	229	178	144	101
Visite en urgence pour insuffisance cardiaque sans hospitalisation	34	22	21	18
Durée totale du suivi (mois)	841,7	864,3	489,4	495,6
Patients avec au moins un évènement, (%)	159 (48,5)	125 (38,3)	105 (52,8)	76 (38,8)
Mortalité toutes causes	69 (21,0)	51 (15,6)	46 (23,1)	36 (18,4)
Evènements CV récurrents	133 (40,5)	112 (34,4)	87 (43,7)	66 (33,7)
HR (vutrisiran versus placebo)	0,718		0,672	

³³ Le KCCQ-OS est un auto-questionnaire constitué de 23 questions et conçu pour mesurer la qualité de vie liée à l'état de santé des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il quantifie 6 domaines de façon spécifique à la maladie (symptômes, fonction physique, qualité de vie, limitation sociale, auto-efficacité et stabilité des symptômes) avec un total maximum de 100 points. **Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie des patients. La MCID de ce score chez les patients insuffisants cardiaques est de 5 points.**

³⁴ La classification NYHA est une évaluation clinique couramment utilisée pour classer la gravité des symptômes de l'insuffisance cardiaque. La classe I indique l'absence de symptômes ; la classe II indique des symptômes avec une activité physique ordinaire ; la classe III indique des symptômes avec une activité physique moins qu'ordinaire ; et la classe IV indique des symptômes au repos. **Les patients de classe III de la NYHA qui présentaient également une ATTR de stade 3 et les patients de classe IV de la NYHA ont été exclus de l'étude.**

IC95%	(0,555 ; 0,929)	(0,487 ; 0,929)
P value	0,0118	0,0162

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6-MWT) à 30 mois

La différence moyenne des moindres carrés entre les deux groupes sur la distance de marche a été de 26,46 mètres dans la population totale ($p < 0,0001$) et de 32,09 mètres dans le sous-groupe en monothérapie ($p = 0,0005$).

Variation du score global du KCCQ-OS à 30 mois

La différence moyenne des moindres carrés entre les deux groupes sur le score KCCQ-OS a été de 5,80 points dans la population totale ($p = 0,0008$) et de 8,69 points dans le sous-groupe en monothérapie ($p = 0,0003$).

Mortalité toutes causes confondues jusqu'à 42 mois

Une réduction de 35,5% dans la population totale ($HR = 0,645$; IC95% (0,463 ; 0,898) ; $p = 0,0098$) et de 34,5% dans le sous-groupe en monothérapie ($HR = 0,655$; IC95% (0,440 ; 0,973) ; $p = 0,0454$) a été constatée.

Evolution du stade de l'insuffisance cardiaque (classe NYHA) à 30 mois

La différence ajustée entre les deux groupes des proportions de malades avec stabilisation ou amélioration de la classe NYHA a été de 8,7% dans la population totale (IC95% (1,3 ; 16,1) ; $p = 0,0217$) et de 12,5% dans le sous-groupe en monothérapie (IC95% (2,7 ; 22,2) ; $p = 0,0121$).

Résultats post hoc exploratoires

Les analyses post hoc ont évalué les critères de jugement principal composite et secondaires chez les patients en bithérapie vutrisiran/tafamidis. Cependant les résultats étant exploratoires et non significatifs ils ne seront pas présentés.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude HELIOS-B en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé, à l'aide du questionnaire KCCQ-OS. La différence moyenne des moindres carrés entre les deux groupes sur le score KCCQ-OS a été de 5,80 points dans la population totale ($p = 0,0008$) et de 8,69 points dans le sous-groupe en monothérapie ($p = 0,0003$).

2.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude HELIOS-B

Le profil de tolérance a été évalué dans la population totale.

La majorité des patients ont rapporté au moins un EI au cours de la période en double aveugle, avec 98,8 % des patients du groupe vutrisiran et 98,5 % des patients du groupe placebo. La plupart des EI ont été d'intensité légère ou modérée. Les EI ont été graves pour 61,7 % des patients du groupe vutrisiran, et pour 67,1 % des patients du groupe placebo. Les EI ayant entraîné un arrêt du traitement ont été rapportés respectivement chez 3,1 % et 4 % des patients du groupe vutrisiran et placebo. Des EI ont entraîné le décès chez respectivement 15 % ($n = 49$) et chez 19,2 % ($n = 63$) des patients du groupe vutrisiran et placebo ; 18 patients (2,8%) sont décédés après être sortis d'étude pendant la

période double aveugle : 6 patients (1,8%) dans le groupe vutrisiran et 12 patients (3,7%) dans le groupe placebo.

Les principaux EI rapportés ont été : une insuffisance cardiaque, respectivement chez 31 % et 39 % des patients du groupe vutrisiran et placebo, une fibrillation auriculaire chez 21,2 % et 20,7 % des patients, des épisodes de goutte chez 14,7 % et 15,5 % des patients, une dyspnée chez 13,2 % et 15,5 % des patients, des chutes chez 12,9 % et 21 % des patients.

Les principaux EI graves ont été une insuffisance cardiaque respectivement chez 11,7 % et 17,4 % des patients du groupe vutrisiran et placebo, et une fibrillation auriculaire chez 8 % et 6,1 % des patients.

Au total, 10 patients (3,1%) du groupe vutrisiran et 13 patients (4,0%) du groupe placebo ont arrêté prématurément le traitement en raison de la survenue d'un EI, majoritairement pour insuffisance cardiaque.

Des réactions au site d'injection considérées comme reliées au traitement ont été rapportées chez 7 patients (2,1%) du groupe vutrisiran et 8 patients (2,4%) du groupe placebo. La proportion de patients ayant eu au moins un EI hépatique a été de 17,2% dans le groupe vutrisiran et 18,6% dans le groupe placebo. La proportion d'EI rénaux a été comparable entre le groupe vutrisiran (16,9%) et le groupe placebo (17,4%). Les événements rénaux rapportés chez ≥ 2% des patients ont été les affections rénales aiguës (9,8% sous vutrisiran contre 8,2% sous placebo) et une insuffisance rénale (2,1% contre 5,5%). Des troubles oculaires ont été rapportés chez 47 patients (14,4%) du groupe vutrisiran et 66 patients (20,1%) du groupe placebo.

Le résumé des risques du PGR d'AMVUTTRA (vutrisiran) (version 1.2 en date du 13/10/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Conséquences cliniques du déficit en vitamine A, dont les symptômes différés Réactions d'hypersensibilité
Informations manquantes	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

2.4 Modification du parcours de soins

Compte tenu de l'administration par une injection sous cutanée tous les 3 mois, il est attendu une modification du parcours de soins. Le comparateur cliniquement pertinent s'administre par voie intraveineuse (IV) toutes les 3 semaines avec une prémédication préalable.

2.5 Programme d'études

Sans objet.

3. Discussion

Au total, AMVUTTRA (vutrisiran) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude HELIOS-B randomisée, en double aveugle conduite chez 655 patients atteints d'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie sur un critère composite prenant en compte la mortalité toutes causes confondues et les événements cardiovasculaires récurrents (hospitalisations pour cause CV et visite en urgence pour insuffisance cardiaque sans hospitalisation).

Les patients inclus étaient naïfs de tafamidis (sous-groupe monothérapie, n= 395) ou traités par tafamidis à l'inclusion qui était maintenu tout au long de l'étude (sous-groupe bithérapie, n=260). Au cours de l'étude la proportion de patients traités par tafamidis est passé de 40 % à 52 % en fin d'étude.

Une réduction statistiquement significative du critère principal composite de morbi-mortalité (mortalité toutes causes confondues et événements CV récurrents) a été observée dans le groupe vutrisiran par rapport au groupe placebo, dans la population totale et dans le sous-groupe en monothérapie : de 28,2 % dans la population totale (HR=0,718 ; IC95% (0,555 ; 0,929) ; p=0,0118) et de 32,8 % dans le sous-groupe en monothérapie (HR : 0,672 ; IC95% (0,487 ; 0,929) ; p=0,0162).

La mortalité toutes causes a concerné 15,6 % des patients sous vutrisiran dans la population totale, et 21 % des patients sous placebo ; dans le sous-groupe en monothérapie, elle était respectivement de 18,4 % et 23,1 %.

Les événements cardiovasculaires récurrents ont concerné dans la population totale 34,4 % des patients sous vutrisiran, et 40,5 % des patients sous placebo ; dans le sous-groupe en monothérapie, ils concernaient respectivement 33,7 % et 43,7 % des patients.

Une supériorité versus placebo a été également démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6-MWT) à 30 mois : différence moyenne des moindres carrés entre les deux groupes de 26,46 mètres dans la population totale (p<0,0001) et de 32,09 mètres dans le sous-groupe en monothérapie (p=0,0005).
- Variation du score global du KCCQ-OS à 30 mois : différence moyenne des moindres carrés entre les deux groupes de 5,80 points dans la population totale (p=0,0008) et de 8,69 points dans le sous-groupe en monothérapie (p=0,0003).
- Mortalité toutes causes confondues jusqu'à 42 mois : réduction de 35,5% dans la population totale (HR=0,645 ; IC95% (0,463 ; 0,898) ; p=0,0098) et de 34,5% dans le sous-groupe en monothérapie (HR=0,655 ; IC95% (0,440 ; 0,973) ; p=0,0454).
- Stabilisation ou amélioration du stade de l'insuffisance cardiaque (classe NYHA) à 30 mois : différence ajustée entre les deux groupes de 8,7% dans la population totale (IC95% (1,3 ; 16,1) ; p=0,0217) et de 12,5% dans le sous-groupe en monothérapie (IC95% (2,7 ; 22,2) ; p=0,0121).

Les critères de jugement choisis sont cliniquement pertinents, et la qualité de vie a été incluse dans l'analyse hiérarchisée, ce qui est notable.

Points de discussion et limites du dossier :

Le laboratoire sollicite une indication chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie évolue malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier.

Les critères d'inclusion dans l'étude sont discutables quant à la pertinence de cette revendication d'indication dans la mesure où il était nécessaire d'avoir une maladie stable pour être inclus dans l'étude HELIOS-B, alors que l'indication revendiquée concerne les patients dont la pathologie progresse sous tafamidis. L'étude a porté majoritairement chez des patients en monothérapie (60 %) versus 40 % en bithérapie. Le sous-groupe en monothérapie ne s'inscrit pas dans l'indication revendiquée. Malgré la stratification prévue dans le protocole selon le traitement par tafamidis ou non à l'inclusion, les données spécifiques chez les patients en bithérapie sont uniquement issues d'analyses post-hoc dont les résultats sont exploratoires, donc non exploitables. Ainsi, les résultats disponibles exploitables du vutrisiran ne correspondent pas au périmètre de la demande.

L'étude ne permet pas d'identifier les caractéristiques des patients intolérants au tafamidis ni d'évaluer un éventuel bénéfice d'AMVUTTRA (vutrisiran) dans cette population.

Les amendements tardifs (notamment l'amendement 5 de fév-2025, soit plus de 30 mois après la fin des inclusions) ont conduit à modifier le critère de jugement principal en ajoutant une comparaison sur

la seule sous population des patients non traités par tafamidis et en modifiant les hypothèses quant au bénéfice attendu sur le critère de jugement principal, ainsi qu'à supprimer l'analyse intermédiaire, modifiant l'ordre des critères secondaires (bien que sans impact), et les méthodes d'analyse.

Les estimations des tailles d'effet suggèrent un effet moindre chez les patients traités par tafamidis que ceux en monothérapie, ce qui ne peut pas être expliqué par le « manque de puissance », même sans interaction significative.

Le recul d'utilisation chez les patients atteints d'ATTR-CM héréditaire ou sauvage est limité à 48 mois. Le profil de tolérance était principalement marqué par une insuffisance cardiaque, respectivement chez 31 % et 39 % des patients du groupe vutrisiran et placebo, une fibrillation auriculaire chez 21,2 % et 20,7 % des patients, des épisodes de goutte chez 14,7 % et 15,5 % des patients, une dyspnée chez 13,2 % et 15,5 % des patients, des chutes chez 12,9 % et 21 % des patients.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'AMVUTTRA (vutrisiran) dans l'indication concernée.

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

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

Il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante. L'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec une cardiomyopathie est une maladie grave et d'évolution fatale. Les répercussions cardiaques sont potentiellement invalidantes (insuffisance cardiaque et troubles du rythme notamment). Les patients peuvent également présenter des manifestations extracardiaques invalidantes, comme des atteintes articulaires et de perte de l'audition.

La prévalence mondiale est estimée à 1/100 000, et d'après les résultats mis à jour en 2023 de l'étude observationnelle française ePACT (étude de la Prévalence de l'Amylose Cardiaque à Transthyrétine), réalisée à partir des données rétrospectives du SNDS entre 2011 et 2019, l'incidence de l'ATTR avec cardiomyopathie a été estimée à 8 950 patients sur cette période.

4.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité ONPATTRO (patisiran) fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle dans l'indication 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.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié dans cette maladie grave, rare et invalidante.

4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

AMVUTTRA (vutrisiran) dans l'indication considérée n'est pas susceptible d'être innovant car :

- Bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, les résultats de l'étude HELIOS-B de phase 3 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle ne sont pas suffisamment robustes pour démontrer une efficacité d'AMVUTTRA (vutrisiran) chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie progresse malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier. En effet, les données dans cette population reposent uniquement sur des analyses post-hoc de l'étude HELIOS-B dont les résultats sont exploratoires.
- Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. En effet, aucune donnée clinique comparant AMVUTTRA (vutrisiran) et ONPATTRO (patisiran) n'est disponible.
- Le plan de développement n'est pas adapté car il ne comporte pas d'étude susceptible de démontrer une efficacité dans l'indication revendiquée dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante,
- Il n'est donc pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de AMVUTTRA (vutrisiran) dans l'indication « 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 ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.