

Décision n° 2025.0182/DC/SEM du 17 juillet 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité WAINZUA (éplontersen)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 juillet 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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité WAINZUA (éplontersen) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA pour la spécialité WAINZUA (éplontersen), reçue le 14 mars 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 20 mars 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 20 mars 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 juillet 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament WAINZUA (éplontersen), dans l'indication « Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade de 1 ou de stade 2, ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité dans l'indication « traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. »

Le laboratoire ASTRAZENECA a déposé une demande d'inscription dans l'indication de l'AMM sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante dès lors que l'atteinte est multi-organe et qu'en l'absence de traitement, l'évolution est fatale avec une durée de survie des patients estimée entre 7 et 12 ans après les premiers symptômes. D'après le réseau ATTReuNET, en 2014, le nombre de patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine diagnostiqués en France était estimé à 700 patients, dont 500 patients symptomatiques.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés dans l'indication revendiquée, puisque de nombreuses spécialités à savoir AMVUTTRA (vutrisiran), ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen), VYNDALIQ (tafamidis) sont indiquées, disponibles et prises en charge dans l'indication du traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ce qui offre différentes options thérapeutiques avec des modes d'action et d'administration variés, positionnées à différents niveaux de la stratégie thérapeutique. La situation de ne pas pouvoir traiter de manière satisfaisante avec les

options thérapeutiques disponibles ne repose pas sur des critères définis consensuellement. Les données ayant fondé la demande d'accès précoce ne permettent pas de mettre en évidence une perte de chance pour les patients traités par les alternatives.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité (y compris de qualité de vie) et de tolérance aux patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine avec une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles. En effet, il n'existe pas de définition selon des critères consensuels de l'impossibilité de traitement par les thérapeutiques disponibles et il n'existe pas de données d'efficacité et de tolérance dans une population ne pouvant être traitée de manière satisfaisante avec celles-ci. De plus, aucune donnée concernant la commodité d'emploi ou la modification du parcours de soin n'est disponible. Le traitement n'est pas susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert. Par ailleurs, le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure où, d'une part, il n'est pas prévu d'étude dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce et, d'autre part, le dossier ne comprend pas de résultats cliniques permettant d'étayer la présomption d'un bénéfice pour un patient qui ne pourrait pas être traité de manière satisfaisante dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

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 héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade de 1 ou de stade 2, ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être 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 17 juillet 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

éplontersen

WAINZUA 45 mg,

solution injectable en stylo prérempli

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 9 juillet 2025

- Amylose héréditaire à transthyrétine avec polyneuropathie
- Adultes

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles. »

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que l'atteinte est multi-organe et qu'en l'absence de traitement, l'évolution est fatale avec une durée de survie des patients estimée entre 7 et 12 ans après les premiers symptômes. D'après le réseau ATTreNET, en 2014, le nombre de patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine diagnostiqués en France était estimé à 700 patients, dont 500 patients symptomatiques.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication revendiquée, puisque de nombreuses spécialités à savoir AMVUTTRA (vutrisiran), ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen), VYNDAQEL (tafamidis) sont indiquées, disponibles et prises en charge dans l'indication du traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ce qui offre différentes options thérapeutiques de mode d'action et d'administration différents, positionnées à différents niveaux de la stratégie thérapeutique. La situation de ne pas pouvoir traiter de manière satisfaisante avec les options thérapeutiques disponibles ne repose pas sur des critères définis consensuellement.

La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés.

Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité (y compris de qualité de vie) et de tolérance aux patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine avec une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles. WAINZUA (éplontersen) a montré une supériorité uniquement par rapport au placebo, sur la base d'une comparaison indirecte du groupe éplontersen au groupe placebo historique externe de l'étude Neuro-TTR (étude pivot de l'inotersen [TEGSEDI]), sur la variation de la concentration sérique de transthyrétine, la variation du score mNIS+7 et la variation du score de qualité de vie Norfolk QOL-DN dans une étude ouverte. L'étude n'ayant pas inclus de patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles, indication revendiquée pour l'accès précoce, on ne dispose pas de données cliniques dans cette population. Par ailleurs, il n'existe pas de définition selon des critères consensuels de l'impossibilité de traitement par les thérapeutiques disponibles. De plus, aucune donnée concernant la commodité d'emploi ou la modification du parcours de soin n'est disponible. Le traitement n'est pas susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert. Par ailleurs, le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure où il n'est pas prévu d'étude dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce et ne présente pas des résultats cliniques permettant d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient qui ne pourrait pas être traité de manière satisfaisante dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude NEURO-TTRansform versus placebo externe	9
3.3 Profil de tolérance	11
3.4 Synthèse des données d'utilisation	13
3.5 Modification du parcours de soins	13
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	16
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	16
5.2 Absence de traitement approprié	16
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	16
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	16
5.5 Recommandations	16

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 post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « WAINZUA est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. » Périmètre de l'indication concerné par la demande: « Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles »
DCI (code ATC) Présentation concernée	éplontersen (N07XX21) WAINZUA 45 mg, solution injectable en stylo prérempli – Seringue préremplie (verre) dans un stylo prérempli – 0,8 mL (56 mg/mL) – Boite de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 303 065 3 6)
Laboratoire	AstraZeneca
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 6 mars 2025 PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée d'éplontersen est de 45 mg une fois par mois. « Pour plus de précisions, se référer au RCP. »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre médicament du système nerveux.
Mécanisme d'action	L'éplontersen est un oligonucléotide antisens (ASO) chimérique « gapmer ». La liaison sélective de l'éplontersen à l'ARN messager (ARNm) de la transthyrétine (TTR) dans les hépatocytes provoque la dégradation de l'ARNm de la TTR mutée et sauvage (normale). Ceci empêche la synthèse de la protéine TTR dans le foie et réduit de manière significative le taux de TTR mutée et sauvage qui sont sécrétées par le foie dans la circulation sanguine.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, WAINZUA (éplontersen) est pris en charge uniquement au Royaume Uni. Aux Etats-Unis, WAINZUA (éplontersen) a obtenu une AMM depuis le 21/12/2023 dans l'indication suivante « <i>treatment of polyneuropathy of here-ditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 9 juillet 2025. – Contribution de parties prenantes : Association Française contre l'Amylose - AFCA (contribution écrite) – Expertise externe : Oui

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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 des génotypes et des phénotypes selon les patients¹. A noter que la mutation V30M est associée à des manifestations plus précoces et de meilleur pronostic.

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

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 des fonctions nerveuses 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 la maladie, on parle de polyneuropathie de stade 2. Au bout de 10 ans de la maladie, lorsque le patient n'est plus capable de se déplacer, la polyneuropathie est de stade 3¹.
- 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 inexpliqué est souvent constaté. La fatigue physique est intense, en raison de la neuropathie à laquelle s'ajoute rapidement une insuffisance cardiaque.

En général, l'atteinte est multiviscérale, bien qu'il existe des formes localisées, notamment dans le cas de l'amylose cardiaque, sans aucune atteinte neurologique associée². 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 symptômes¹.

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 à³ :

- 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.

¹ [Internet] Consulté le 13/11/2018 <http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>

² [INTERNET] Consulté le 13/11/2018 http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php

³ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs) Neuropathie amyloïde familiale. Centre de Référence des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques (NNERF) 2017

Un conseil génétique peut être demandé par les apparentés asymptomatiques, susceptibles d'être porteurs d'une mutation compte tenu de leurs antécédents familiaux⁴. 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.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients, qui précisent que le caractère systémique impose une prise en charge multidisciplinaire, qui ajoute un poids dans la gestion quotidienne du patient. L'irréversibilité de la perte de fonction liée à la pathologie ajoute également un poids et une anxiété chez les patients

Épidémiologie

L'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR) est une maladie rare, dont la prévalence était estimée à 1/10⁶ dans le monde et 0,47/10⁶ 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)⁵.

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. D'après le réseau ATTReuNET, le nombre de patients diagnostiqués en France, en 2014, était d'environ 700 patients, dont 500 patients symptomatiques et 200 patients asymptomatiques^{5,1}.

1.2 Prise en charge actuelle

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, 4 médicaments anti-amyloïdes ont une AMM dans le traitement de l'amylose hATTR avec polyneuropathie :

- ONPATTRO (patisiran), en perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines : ARN interférent indiqué chez les patients atteints de polyneuropathie de stade 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 intention⁶.
- TEGSEDI (inotersen), en 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

⁴ Article L.1131-1 à 7 du Code de la Santé Publique et L.16-10 et 13 du Code Civil

⁵ 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

⁶ 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)⁷.

- VYNDAQEL (tafamidis), en voie orale en une prise journalière : 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 1⁸.
- AMVUTTRA (vutrisiran), en injection sous-cutanée : petit ARN interférent (pARNi) synthétique chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2. Compte tenu de l'absence de mise en évidence d'une supériorité du vutrisiran par rapport au patisiran mais uniquement de la démonstration de sa non-infériorité 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, la Commission a octroyé à AMVUTTRA (vutrisiran) un SMR important, une ASMR V versus ONPATTRO. En l'absence d'étude clinique comparative versus les autres comparateurs cliniquement pertinents, AMVUTTRA (vutrisiran) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules⁹.

La transplantation hépatique² 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^{1,10}. 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^{3,10}.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Aucun médicament n'est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2, ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles. Les traitements suivants sont néanmoins considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation dans la mesure où :

- de nombreuses spécialités sont indiquées, disponibles et prises en charge, dans l'indication du traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ce qui offre différentes options thérapeutiques de mode d'action et d'administration différents, positionnées à différents niveaux de la stratégie thérapeutiques,
- la situation de ne pas pouvoir traiter de manière satisfaisante avec les options thérapeutiques disponibles ne repose pas sur des critères définis consensuellement et n'est pas étayée par des données cliniques.

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence TEGSEDI. 17 avril 2019.

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VYNDAQEL 23 octobre 2019.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence AMVUTTRA 14 décembre 2022.

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.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

NOM Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
ONPATTRO (patisiran) Alnylam France	Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (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
TEGSEDI (inotersen) Akcea Thera- peutics France	Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (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)
VYNDAL (tafamidis) Pfizer	VYNDAL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (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
		Réévaluation (23/10/2019)	Important (pas d'ISP)	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (excluant ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen))
AMVUTTRA (vutrisiran)	Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	Inscription (14/12/2022)	Important (ISP)	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.

Les développements cliniques des spécialités ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen) ont eu lieu de façon concomitante.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. 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.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation de WAINZUA (éplontersen) repose sur l'étude de phase III NEURO-TTRtransform¹¹ multicentrique, en ouvert, randomisée ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'éplontersen (une auto-administration SC mensuelle) versus un groupe placebo externe issu d'une autre étude Neuro-TTR

¹¹ Teresa Coelho et al., « Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy », JAMA 330, n° 15 (17 octobre 2023): 1448-58, <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>.

(étude pivot de l'inotersen [TEGSEDI]), chez 168 patients atteints d'amyloses héréditaires à transthyrétine avec une polyneuropathie de stade 1 ou stade 2 en termes d'amélioration du degré de l'invalidité de la neuropathie, de qualité de vie et de réduction de la concentration sérique de transthyrétine.

Cette étude comprenait une phase d'extension en ouvert pendant 3 ans afin d'évaluer la tolérance et la persistance de l'efficacité à plus long terme.

2.2 Synthèse des données d'efficacité

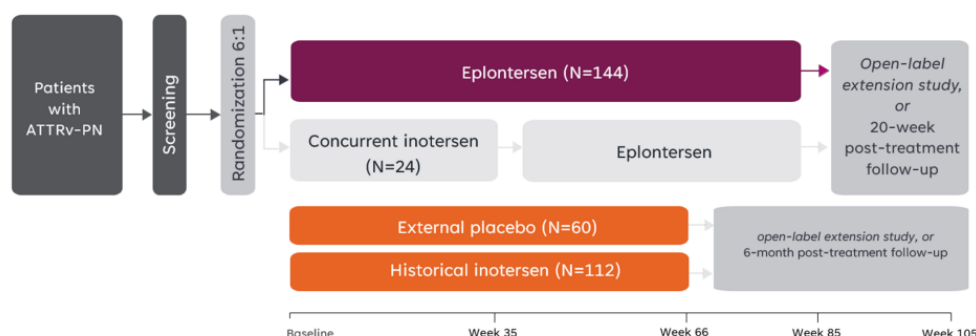
2.2.1 Etude NEURO-TTRansform versus placebo externe

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus le placebo externe historique de l'étude NEURO-TTR (étude pivot d'inotersen), randomisée vs inotersen, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'éplontersen par rapport au placebo sur la progression de la neuropathie (score mNIS+7), la concentration sérique de transthyrétine et la qualité de vie (score Norfolk QoL-DN) chez des patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire avec une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 après 18 mois de traitement.

L'étude a débuté le 11 décembre 2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 7 septembre 2023. Une analyse intermédiaire était prévue à la semaine 35, et l'analyse finale avait lieu à la semaine 66. Le schéma de l'étude est représenté dans la figure 1 ci-dessous.

Figure 1 – Schéma de l'étude NEURO-TTRansform



Traitements reçus

Dans l'étude NEURO-TTRansform, un total de 168 patients a été randomisé (selon un ratio d'allocation 6:1) pour recevoir :

- Groupe éplontersen 45 mg par voie SC une fois toutes les 4 semaines, de la semaine 1 à la semaine 81 (n=144)
- Groupe inotersen 300 mg par voie SC une fois par semaine, de la semaine 1 à la semaine 34 puis par éplontersen par voie SC une fois toutes les 4 semaines, de la semaine 37 à la semaine 81 (n=24)

La randomisation a été stratifiée sur la mutation TTR V30M, les traitements antérieurs par stabilisateurs et le stade de la maladie.

Dans l'étude NEURO-TTR (étude pivot d'inotersen), 173 patients (60 patients dans le groupe placebo et 113 patients dans le groupe inotersen) ont été randomisés et 86,7 % (52/60) des patients du groupe placebo et 77,0 % (87/113) des patients du groupe inotersen (inotersen historique) ont terminé l'étude.

Les 60 malades du Groupe placebo de l'étude NEURO-TTR (contrôle historique) ont été utilisés comme bras comparateur historique externe du groupe Eplontersen.

Une majorité des patients (>80 %) ont eu une déviation majeure au protocole. Les écarts les plus fréquemment rapportés concernaient des erreurs dans la procédure (75% et 79,2%), des erreurs dans l'administration des médicaments (42,4% et 58,3%) ainsi que des erreurs dans la procédure de recueil du consentement éclairé (22,9% et 25%).

Population de l'étude

Sur les 144 patients du groupe éplontersen, l'âge moyen des patients à l'inclusion était de 53 ans, 30,6% avaient plus de 65 ans et 69,4% des patients étaient des hommes.

Sur les 60 patients du groupe placebo externe, l'âge moyen des patients à l'inclusion était de 59,5 ans, 43,3% avaient plus de 65 ans et 68,3% des patients étaient des hommes.

L'ancienneté du diagnostic de la maladie était en moyenne de près de 4 ans (46,8 mois) dans le groupe éplontersen et de près de 3,3 ans (39,3 mois) dans le groupe placebo externe. Les patients du groupe éplontersen avaient plus fréquemment reçu un traitement antérieur par stabilisateurs de tétramère (69,4% versus 60% dans le groupe placebo externe).

A l'inclusion, 79,9% des patients du groupe éplontersen et 70,0% du groupe placebo externe avaient une maladie de stade 1 (déambulation non altérée) ; respectivement, 20,1% et 30% avaient une maladie de stade 2 (assistance à la marche requise), et il n'y avait aucun patient de stade 3.

À l'inclusion, les scores initiaux moyens (écart-type) des critères évaluant la maladie étaient :

- Score mNIS+7 : 81,3 points (43,4) dans le groupe éplontersen et de 74,7 (39,0) dans le groupe placebo externe.
- Score Norfolk QOL-DN : 44,1 points (26,6) dans le groupe éplontersen et 48,7 (26,7) dans le groupe placebo externe.
- Score de sévérité des symptômes NSC : 23,1 points (12,4) dans le groupe éplontersen et 23,0 (12,6) dans le groupe placebo externe.
- Score physique du SF-36 : 39,7 points (9,3) dans le groupe éplontersen et 37,2 (9,8) dans le groupe placebo externe.

Concernant le score d'invalidité de la polyneuropathie (PND), la majorité des patients étaient au stade I (39,2% dans le groupe éplontersen et 38,3% dans le groupe placebo externe) ou II (42,7% et 31,7%).

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux étaient :

- variation par rapport à l'inclusion de la concentration sérique de TTR à la semaine 65 ;
- variation par rapport à l'inclusion du score mNIS+7 à la semaine 66 ;
- variation par rapport à l'inclusion du score Norfolk QOL-DN à la semaine 66

Il y avait 5 critères secondaires hiérarchisés : score de sévérité des symptômes à la semaine 66 et à la semaine 35, composante physique du SF-36 à la semaine 65, score de polyhandicap de la neuropathie et indice de masse corporelle modifié à la semaine 65.

Du fait de la comparaison indirecte et des possibilités de biais de confusion, les modèles d'analyse des différents critères ont utilisé une pondération inverse des données sur un score de propension incluant le stade de la maladie (stade 1/2), la mutation V30M (Oui/Non) et le traitement antérieur (Oui/Non).

Résultats sur le critère de jugement principal

Variation de la concentration sérique de transthyrétine

A la semaine 65, la réduction moyenne ajustée de la concentration sérique en TTR a été de -81,7% dans le groupe éplontersen versus -11,2 % dans le groupe placebo soit une différence absolue de -70,4% (IC95% [-75,2 % ; -65,7 %] ; $p < 0,0001$).

Variation du score mNIS+7

A la semaine 66, la variation moyenne ajustée du score mNIS+7 a été, de +0,3 dans le groupe éplontersen et + 25,1 dans le groupe placebo externe, soit une différence absolue de -24,8 points (IC95% [-31,0 ; -18,6]) ; $p < 0,0001$).

Variation du score de qualité de vie Norfolk QOL-DN

A la semaine 66, la variation moyenne ajustée du score Norfolk QOL-DN a été, de -5,5 points dans le groupe éplontersen et de +14,2 points dans le groupe placebo externe, avec une différence absolue de -19,7 points (IC95% [-25,6 ; -13,8], $p < 0,0001$).

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

Variation du score de sévérité des symptômes (NSC) à 35 semaines

A la semaine 35, la supériorité d'éplontersen par rapport au groupe placebo externe a été suggérée sur la variation moyenne ajustée du score NSC : 0,8 point (IC95% [-0,9 ; 2,5]) dans le groupe éplontersen et 4,7 points (IC95% [3,0 ; 6,5]) dans le groupe placebo externe, soit une différence absolue de -3,9 points (IC95% [-6,1 ; -1,8]).

Variation du score de sévérité des symptômes (NSC) à 66 semaines

A la semaine 66, la supériorité d'éplontersen par rapport au groupe placebo externe a été suggérée sur la variation moyenne ajustée du score NSC : -0,03 point (IC95% [-1,9 ; 1,9]) dans le groupe éplontersen et 8,2 points (IC95% [6,2 ; 10,1]) dans le groupe placebo externe, soit une différence absolue de -8,2 points (IC95% [-10,6 ; -5,8]).

Variation de la composante physique du SF-36 à 65 semaines

A la semaine 65, la supériorité d'éplontersen versus groupe placebo externe a été suggérée sur la variation moyenne ajustée du SCP de la SF-36 : 0,9 point (IC95% [-0,7 ; 2,4]) dans le groupe éplontersen et -4,4 points (IC95% [-6,1 ; -2,8]) dans le groupe placebo externe, soit une différence absolue de +5,3 points (IC95% [3,2 ; 7,4]).

Variation du score de handicap de la polyneuropathie (PND) à 65 semaines

A la semaine 65, la supériorité d'éplontersen versus placebo externe n'a pas été démontrée sur la variation moyenne ajustée du PND : 0,1 point (IC95% [-0,0 ; 0,2]) dans le groupe éplontersen et 0,3 point (IC95% [0,2 ; 0,4]) dans le groupe placebo externe, soit une différence de -0,2 point.

La séquence hiérarchique a donc été interrompue.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude NEURO-TTRransform dans une analyse hiérarchisée à l'aide du questionnaire Norfolk QOL-DN. Les résultats sont détaillés dans la partie critères de jugement principaux.

La qualité de vie a également été analysée à l'aide de la composante physique (SCP) du questionnaire SF-36 mais compte tenu de la nature exploratoire de ces données, elles ne seront pas présentées.

2.3 Profil de tolérance

Le résumé des risques du PGR de WAINZUA (éplontersen) (version 1.4, 07/04/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Aucun	Aucun
-------	-------

Événements indésirables oculaires dus à un déficit en vitamine A	Événements indésirables oculaires dus à un déficit en vitamine A
Utilisation chez la femme enceinte et effets sur l'issue de la grossesse	Utilisation chez la femme enceinte et effets sur l'issue de la grossesse

Données issues de l'étude NEURO-TTRansform

L'analyse des données de tolérance de l'étude NEURO-TTRansform a été réalisée à la semaine 66 et à semaine 85.

La durée moyenne d'exposition au médicament de l'étude dans le groupe inotersen « exploratoire » était de 202,4 jours jusqu'à la semaine 37 (date à laquelle inotersen était remplacé par l'éplontersen) et de 201,1 jours de la semaine 37 à la semaine 66.

Après 66 semaines de traitement, une plus faible proportion de patients a eu au moins une interruptions/omission de doses dans le groupe éplontersen (26,4%), que dans les groupes placebo externe (38,3%), inotersen historique (52,7%) ou inotersen exploratoire (79,2%).

Jusqu'à la semaine 66, le nombre de patients ayant eu un événement indésirable survenu pendant le traitement a été comparable entre tous les groupes (> 97 %).

La proportion de patients avec des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du médicament de l'étude a été comparable entre le groupe éplontersen (4,2 %) et placebo externe (3,3 %), et plus élevée dans les groupes inotersen historique (14,3 %) et inotersen exploratoire (12,5 %).

Après 85 semaines de traitement, le nombre de patients avec un événement indésirable a été comparable entre le groupe éplontersen jusqu'à la semaine 85+ et les groupes placebo externe et inotersen historique jusqu'à la semaine 66+ (> 97 %).

La proportion de patients avec des EI ayant entraîné l'arrêt définitif du médicament de l'étude a été de 3,3 % dans le groupe placebo externe (3,3%) et de 5,6 % dans le groupe éplontersen, de 14,3 % dans le groupe inotersen historique (14,3%) et de 12,5 % dans le groupe inotersen exploratoire.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe éplontersen ont été les infections des voies urinaires et la diarrhée chez 24 patients (16,7 %), la Covid-19 chez 35 patients (24,3 %), les nausées chez 16 patients (11,1 %) et le déficit en vitamine A chez 17 patients (11,8 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe placebo externe étaient les infections des voies urinaires chez 10 patients (16,7 %), la diarrhée chez 11 patients (18,3 %), les nausées et les céphalées chez 7 patients (11,7 %), les étourdissements, une nasopharyngite, l'hypoesthésie, la faiblesse musculaire et la constipation chez 6 patients (10 %), les douleurs aux extrémités, l'asthénie et les douleurs chez 8 patients (13,3 %), les chutes chez 13 patients (21,7 %), la fatigue chez 12 patients (20 %), les brûlures, la toux chez 8 patients (13,3 %), la névralgie chez 9 patients (15 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe inotersen historique étaient les infections des voies urinaires chez 20 patients (17,9 %), la diarrhée chez 26 patients (23,2 %), les vomissements chez 17 patients (15,2 %), les nausées et l'érythème au site d'injection chez 35 patients (31,3 %), l'œdème périphérique chez 21 patients (18,8 %), les étourdissements chez 13 patients (11,6 %), les céphalées chez 25 patients (22,3 %), les arthralgies, les démangeaisons au site d'injection, la constipation, la thrombocytopénie et l'anémie chez 15 patients (13,4 %), les chutes chez 19 patients (17 %), la fatigue chez 28 patients (25 %), les syncopes, les douleurs au site d'injection chez 11 patients (9,8 %), l'asthénie chez 14 patients (12,5 %), la fièvre chez 22 patients (19,6 %), les frissons chez 19 patients (17 %) et la douleur chez 12 patients (10,7 %).

Les EI les plus fréquemment survenus dans le groupe éplontersen par rapport au groupe placebo externe ont été la Covid-19 (24,3% vs 0 %), les vomissements (8,3 % vs 5,0 %), la réaction à l'immunisation (8,3 % vs 0 %), le déficit en vitamine A (11,8 % vs 0 %), la protéinurie (8,3 % vs 3,3 %) et la vision floue (5,6 % vs 1,7 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe éplontersen jusqu'à la semaine 85 étaient similaires à ceux rapportés jusqu'à la semaine 66, à savoir : les infections des voies urinaires (19,4 %), la Covid-19 (33,3 %), la diarrhée (19,4 %), les nausées (11,1 %) et le déficit en vitamine A (11,8 %).

Événements indésirables graves et décès

Jusqu'à la semaine 66, dans le groupe éplontersen, 14,6% des patients a eu des EI graves survenus pendant le traitement versus 20 % dans le groupe placebo externe et de 32,1 % dans le groupe inotersen historique. L'EI grave le plus fréquemment rapporté dans le groupe éplontersen a été le vomissement, chez 5 (3,5 %) patients. Des EI graves de type pneumonie à Covid-19, nausées, infection urinaire et syncope sont également survenus chez 2 patients du groupe éplontersen.

Jusqu'à la semaine 66, 6 patients sont décédés : 2 dans le groupe éplontersen (un cas d'arythmie et une hémorragie cérébrale) et 4 dans le groupe inotersen historique.

Jusqu'à la semaine 85, au total 8 patients sont décédés : 3 dans le groupe éplontersen (en plus des 2 décès jusqu'à la semaine 66, un patient est décédé d'un infarctus aigu du myocarde n=3/144, soit 2,1 %) et 5 dans le groupe inotersen historique.

Un patient du groupe éplontersen est décédé durant la période de suivi à long terme.

2.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

2.5 Modification du parcours de soins

Aucune information n'a été fournie pour étayer une modification du parcours de soin pour WAINZUA (éplontersen).

WAINZUA (éplontersen) s'administre une fois par mois par injection sous-cutanée. Les autres spécialités disponibles dans l'amylose ont des modes d'administrations différentes : ONPATTRO (patisiran) s'administre en voie IV toutes les 3 semaines, TEGSEDI (inotersen) s'administre en injection sous-cutanée une fois par semaine, VYNDAQEL (tafamidis) s'administre par voie orale quotidienne, et AMVUTTRA (vutrisiran) s'administre en injection sous cutanée tous les 3 mois.

2.6 Programme d'études

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

➔ **Dans d'autres indications**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ION-682884-CS2 ATTR	Une étude de phase III en double aveugle contrôlée versus placebo chez les patients atteints d'amylose cardiaque (ATTR-CM)	Fin de l'étude prévue en septembre 2026

3. Discussion

La demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de WAINZUA (éplontersen) dans l'indication du traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles, repose sur une étude de phase III, NEURO-TTRansform randomisée vs inotersen (6:1), en ouvert, réalisée chez 168 patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2, avec comparaison indirecte du groupe éplontersen au groupe placebo historique externe de l'étude Neuro-TTR (étude pivot de l'inotersen [TEGSEDI]).

WAINZUA (éplontersen) a montré une supériorité par rapport au groupe placebo externe sur la variation de la concentration sérique de transthyrétine, la variation du score mNIS+7 et la variation du score de qualité de vie Norfolk QOL-DN.

A la semaine 65, la réduction moyenne ajustée de la concentration sérique en TTR a été de -81,7% dans le groupe éplontersen versus -11,2 % dans le groupe placebo soit une différence absolue de -70,4% (IC95% [-75,2 % ; -65,7 %] ; $p < 0,0001$).

A la semaine 66, la variation moyenne ajustée du score mNIS+7 a été, de +0,3 dans le groupe éplontersen et + 25,1 dans le groupe placebo externe, soit une différence absolue de -24,8 points (IC95% [-31,0 ; -18,6]) ; $p < 0,0001$).

A la semaine 66, la variation moyenne ajustée du score Norfolk QOL-DN a été, de -5,5 points dans le groupe éplontersen et de +14,2 points dans le groupe placebo externe, avec une différence absolue de -19,7 points (IC95% [-25,6 ; -13,8], $p < 0,0001$).

Le score mNIS+7 a été celui utilisé également chez les comparateurs de WAINZUA (éplontersen) à savoir chez TEGSEDI (inotersen), ONPATTRO (patisiran), 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 pertinence 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, qui figurait parmi les critères de jugement principaux, a été démontrée avec l'éplontersen par rapport au groupe placebo externe via l'auto-questionnaire NORFOLK QOF DN. Toutefois, le caractère ouvert de l'étude et la comparaison à un groupe placebo externe atténuent la portée de ce résultat.

L'étude n'ayant pas inclus de patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles, indication revendiquée pour l'accès précoce, on ne dispose pas de données cliniques dans cette population. L'impossibilité de traiter de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles n'est pas définie selon des critères consensuels. En effet, les patients ont pu être prétraités par des stabilisateurs du tétramère, le diflunisal et le VYNDAQEL (tafamidis), or il ne s'agit pas de la stratégie optimale pour les patients à l'heure actuelle, car le diflunisal n'est plus recommandé, et le tafamidis n'est pas proposé au même niveau de la stratégie thérapeutique par rapport aux autres spécialités disponibles.

Selon avis d'expert, la stratégie thérapeutique est déterminée dès le diagnostic, en fonction de la rapidité d'évolution de la pathologie ; l'échappement thérapeutique est peu fréquent, et ne semble pas corrélé à une diminution de l'efficacité du traitement choisi une fois initié, mais plutôt à la gravité de la pathologie.

La durée de l'étude limitée à 18 mois ne permet pas de connaître le maintien de l'efficacité et la tolérance de l'éplontersen à long terme dans cette maladie chronique.

Le caractère ouvert de l'étude représente un biais de mesure.

L'étude est une comparaison indirecte à un placebo externe de l'inotersen (en injection sous-cutanée une fois par semaine). Aucune distribution des caractéristiques des malades après pondération n'est fournie pour nous permettre de vérifier que les groupes constitués pour les analyses de l'effet à visée causale du traitement sont échangeables sur les facteurs pronostiques ; il n'est pas clairement établi que les nombreuses différences mises en évidence entre les groupes originaux (notamment sur l'âge, le stade, la prise antérieure de tafamidis ou diflunisal, le score mNIS+7, le score Norfolk QoL-DN et le SF-36) ont été contrôlées. De plus, aucune sélection claire des facteurs pronostiques spécifiquement sur chaque critère n'est d'ailleurs clairement discutée dans le rapport d'étude, la réalisation d'un seul score supposant les 3 facteurs inclus dans le score (stade, TTR V30M et traitement antérieur par tafamidis ou diflunisal) comme les seuls facteurs pronostiques et leur similitude quelle que soit la date et le critère de jugement. L'âge, ni le score NIS n'ont été pris en compte dans le score de propension, alors qu'il s'agit de facteurs pronostiques reconnus, soulevant un risque de biais de confusion résiduel. Les effectifs pondérés du groupe placebo externe ne sont pas fournis, pour évaluer la réduction de la taille de l'échantillon suite à la pondération et possiblement une taille faible soulevant des incertitudes sur les estimations des tailles d'effet, bien que toutes significatives sur les critères principaux et 4 critères secondaires clés, en faveur du groupe traité. A noter l'absence de différence sur le score de polyhandicap de la neuropathie.

On notera des malades non évalués, dont le nombre faible à S35 (2%-10%) augmente notablement à S65 et de façon différenciée selon les critères, avec un maximum de 15% de données manquantes dans le groupe contrôle sur la variation relative de la concentration sérique du TTR, source d'un possible biais de sélection.

Enfin, le choix d'un placebo de l'inotersen, de modalité d'administration différente de celle de l'éplontersen, ne permet pas de contrôler un effet placebo différentiel entre les deux groupes.

On ne dispose d'aucune comparaison de l'éplontersen versus un comparateur cliniquement pertinent alors qu'une comparaison directe versus ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen) ou VYNDAQEL (tafamidis) ou indirecte versus AMVUTTRA (vutrisiran) aurait pu être envisagée.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de WAINZUA (éplontersen) sur la morbi-mortalité.

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 sante 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 la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de WAINZUA (éplontersen) 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 dès lors que l'atteinte est multi-organe et qu'en l'absence de traitement, l'évolution est fatale avec une durée de survie des patients estimée entre 7 et 12 ans après les premiers symptômes. D'après le réseau AT-TReuNET, en 2014, le nombre de patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine diagnostiqués en France était estimé à 700 patients, dont 500 patients symptomatiques.

4.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication revendiquée, puisque de nombreuses spécialités à savoir AMVUTTRA (vutrisiran), ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen), VYNDAQEL (tafamidis) sont indiquées, disponibles et prises en charge dans l'indication du traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ce qui offre différentes options thérapeutiques de mode d'action et d'administration différents, positionnées à différents niveaux de la stratégie thérapeutique. La situation de ne pas pouvoir traiter de manière satisfaisante avec les options thérapeutiques disponibles ne repose pas sur des critères définis consensuellement.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés.

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

Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité (y compris de qualité de vie) et de tolérance aux patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine avec une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles. WAINZUA (éplontersen) a montré une supériorité uniquement par rapport au placebo, sur la base d'une comparaison indirecte du groupe éplontersen au groupe placebo historique externe de l'étude Neuro-TTR (étude pivot de l'inotersen [TEGSEDI]), sur la variation de la concentration sérique de transthyrétine, la variation du score mNIS+7 et la variation du score de qualité de vie Norfolk QOL-DN dans une étude ouverte. L'étude n'ayant pas inclus de patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres

options thérapeutiques disponibles, indication revendiquée pour l'accès précoce, on ne dispose pas de données cliniques dans cette population. Par ailleurs, il n'existe pas de définition selon des critères consensuels de l'impossibilité de traitement par les thérapeutiques disponibles. De plus, aucune donnée concernant la commodité d'emploi ou la modification du parcours de soin n'est disponible. Le traitement n'est pas susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert. Par ailleurs, le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure où il n'est pas prévu d'étude dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce et ne présente pas des résultats cliniques permettant d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient qui ne pourrait pas être traité de manière satisfaisante dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de WAINZUA (éplontersen) dans le « traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, ne pouvant être traités de manière satisfaisante avec les autres options thérapeutiques disponibles. »

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.