

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

acoramidis

BEYONTTRA 356 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 5 novembre 2025

- Amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez des patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM). »

Place dans la stratégie thérapeutique	Les patients atteints d'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie nécessitent une prise en charge spécialisée avec un suivi régulier par une équipe pluridisciplinaire (comportant notamment un cardiologue, un neurologue, et un généticien). Compte tenu de l'absence de comparaison directe possible de l'acoramidis versus les autres spécialités ayant l'AMM dans l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez des patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM), et d'une comparaison indirecte acoramidis versus tafamidis aux résultats exploratoires compte tenu de sa méthodologie peu robuste, BEYONTTRA (acoramidis) ne peut être hiérarchisé par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents. De plus, les limites méthodologiques de l'étude de phase III versus placebo atténuent la portée des résultats d'efficacité observés avec l'acoramidis, avec un critère composite majoritairement porté par les résultats sur le taux de NT-proBNP, mais pas par la mortalité toutes causes. Par conséquent, BEYONTTRA (acoramidis) ne peut être positionné dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu :

médical rendu (ASMR)	– De la démonstration d’une supériorité de l’acoramidis par rapport au placebo dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle, sur un critère de jugement principal composite qui comprenait la mortalité toutes causes, les hospitalisations d’origine cardiovasculaire, la variation du taux de NT-pro BNP et la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 min évalué à 30 mois, avec un win ratio apparié évalué à 1,77 ($p < 0,001$), – De la quantité d’effet sur le critère de jugement principal composite porté majoritairement par la variation du taux de NT-pro BNP et non par la mortalité toutes causes, ce qui est regrettable, – De l’absence de différence significative versus placebo sur le critère de jugement principal de la partie A évalué à 12 mois qui était la variation de distance parcourue au test de marche de 6 minutes, – De la démonstration inconstante d’un gain en termes de qualité de vie, mesurée à l’aide d’un score validé et spécifique de la pathologie (KCCQ-OS), – Des limites méthodologiques de l’étude de phase III qui atténuent la portée de ses résultats d’efficacité, avec notamment des modifications tardives des composantes du critère de jugement principal et de leur hiérarchie, ainsi que la gestion différenciée des données manquantes selon les critères, – D’une étude de comparaison indirecte entre l’acoramidis et le tafamidis, en l’absence de comparaison directe possible, suggérant une efficacité supérieure et une tolérance meilleure de l’acoramidis ; les limites méthodologiques de cette comparaison conférant aux résultats un caractère exploratoire, – Du profil de tolérance de l’acoramidis qui semble favorable, avec un recul limité à 42 mois (issus de l’étude ATTRIBUTE-CM à 30 mois et des données disponibles à 12 mois de l’étude d’extension en ouvert), la Commission considère que BEYONTTRA (acoramidis) n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents.
Population cible	La population cible est estimée entre 10 500 et 12 500 patients. Le nombre de patients pouvant de recevoir ce traitement est susceptible d’augmenter dans les prochaines années avec une augmentation du diagnostic.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

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	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude ATTRIBUTE-CM versus placebo	9
3.2.2 Comparaison indirecte versus tafamidis	14
3.3 Profil de tolérance	16
3.4 Modification du parcours de soins	17
3.5 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	22
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22

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 – Septembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « BEYONTTRA (acoramidis) est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez des patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	acoramidis (C01EB25) BEYONTTRA 356 mg, comprimé pelliculé – plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium boîte de 120 comprimés (CIP : 34009 303 110 6 6)
Liste concernée	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Bayer HealthCare SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 10 février 2025 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) • Médicament de prescription initiale annuelle réservée aux cardiologues • Renouvellement non restreint • Statut médicament orphelin : du 19 novembre 2018 au 5 décembre 2024 (retrait à la demande du laboratoire)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée d'acoramidis est de 712 mg (deux comprimés de 356 mg) par voie orale, deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 1 424 mg. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre médicament en cardiologie.
Mécanisme d'action	L'acoramidis est un stabilisateur spécifique de la TTR ¹ .
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, l'évaluation de la prise en charge est en cours. Aux Etats-Unis, le libellé d'AMM n'est pas superposable au libellé européen : « Traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes pour réduire la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations liées aux problèmes cardiovasculaires. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 24 septembre 2025. • Date d'audition : 5 novembre 2025 – Contribution de parties prenantes : Oui (contribution écrite : Association Française contre l'Amylose – AFCA) – Expertise externe : Oui

¹ TTR : tétramère de la transthyrétine.

2. Environnement médical

2.1 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.²

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 préservée³.

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 mm⁴.

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.⁵

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^{6,7,8}. Sa prévalence est estimée à environ 10 % chez les patients âgés de plus de 80 ans⁹. La formation pathologique d'amylose semble être associée au vieillissement^{10,11,12}.
- **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

² <http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>

³ Donnelly JP and Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med 2017;84:12-26.

⁴ <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCIMAGING.112.979294#:~:text=According%20to%20the%20recent%20American,and%2014%20mm%20considered%20borderline.>

⁵ Article L.1131-1 à 7 du Code de la Santé Publique et L.16-10 et 13 du Code Civil

⁶ Réseau Amylose. Réseau Amylose. 2024 [cité 19 août 2024]. Physiopathologie et classification des amyloses.

⁷ Wajsztajn 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.

⁸ 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.

⁹ Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. Arch Cardiovasc Dis. oct 2013;106(10):528-40.

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

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

¹² Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. Cardiovasc Res. 3 févr 2023;118(18):3517-35.

été identifiées^{13,14,15}, avec des atteintes tissulaires variables selon la mutation⁶. 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/mL 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/mL 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 épaissement et une réduction de l'élasticité du myocarde. Cette atteinte cardiaque conditionne le pronostic vital du patient.^{16, 17}

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.¹⁸

Les atteintes cardiovasculaires décrites dans la maladie sont notamment^{24,19} :

- insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée²⁰;
- arythmies atriales : très fréquentes chez les patients atteints d'une ATTR sauvage ;
- troubles de la conduction : première manifestation cardiaque chez 7% des patients¹⁹ ;
- 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^{21,22}) étaient considérés comme ayant une atteinte essentiellement cardiaque ; néanmoins, ces dernières

¹³ 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

¹⁴ Planté-Bordeneuve. Neuropathies amyloïdes familiales à transthyrétine : diagnostic et nouvelles perspectives thérapeutiques. Lett Neurol Nerf Muscle. 2010;111-9.

¹⁵ Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. Am J Manag Care. 2017;S107-12.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ <https://reseau-amylose.org/jesuissoinnant/pour-le-cardiologue/les-symptomes-cardiaques-et-extracardiaques-des-amyloses/>

¹⁹ 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.

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

²¹ 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

²² 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^{7,8,23} 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 les associations de patients, des douleurs dans les membres inférieurs, des problèmes de dos et du canal carpien sont rapportés par les patients ayant une amylose cardiaque. Une perte d'audition est également constatée chez les patients atteints d'amylose, et ce sans corrélation avec l'âge des patients.

Épidémiologie

L'ATTR est une maladie rare, avec une prévalence estimée à 1/100.000²⁴ dans la population mondiale. 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.²⁵

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie thérapeutique de l'amylose cardiaque à transthyréline repose actuellement en partie sur des traitements symptomatiques conventionnels de l'insuffisance cardiaque^{26,27} 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 ciblés²⁸ :

- **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.

Deux molécules de cette classe sont utilisés dans l'ATTR-CM, il s'agit du patisiran (ONPATTRO) et du vutrisiran (AMVUTTRA).

- **Stabilisation de la transthyréline :**

Il s'agit du tafamidis (VYNDAQEL 61 mg).

²³ Kharoubi M, Bézard M, Galat A, Le Bras F, Poullot 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.

²⁴ 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.

²⁵ 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.

²⁶ Rapezzi C, Quarta CC et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010, 7:398–408.

²⁷ [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>

²⁸ MM Kittleson, 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

– 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

Les traitements suivants sont considérés comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg Pfizer	Traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).	23/09/2020 (inscription)	Important (ISP oui)	ASMR II dans la stratégie thérapeutique
AMVUTTRA (vutrisiran) Alnylam	Traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire, chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie (ATTR-CM).	NA		

A noter que VYNDAQEL (tafamidis) qui a obtenu une AMM le 17 février 2020 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de BEYONTTRA (acoramidis) (date de début d'inclusion : 25 avril 2019) compte tenu d'un développement concomitant.

ONPATTRO (patisiran), disponible dans le cadre d'un accès compassionnel, n'est pas considéré comme un CCP car indiqué 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 dernier²⁹.

La spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) a fait l'objet d'un refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS30 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 ». Cette spécialité a obtenu une AMM le 5 juin 2025 dans une indication plus large, mais n'a pas été évalué dans cette indication par la CT à la date du présent avis.

→ Traitements non-médicamenteux

La greffe de foie est une option qui peut être proposée aux patients jeunes afin de stopper l'évolution de la maladie. Cette option n'est pas proposée aux patients de plus de 70 ans. Elle peut également être associée à une greffe cardiaque dans les cas d'atteintes cardiaques très avancées et sans trop de symptômes neurologiques.**Erreur ! Signet non défini.**

En cas de complications entraînant des troubles du rythme, l'implantation d'un pacemaker est une option envisageable.**Erreur ! Signet non défini.**

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

²⁹ <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>

³⁰ Avis du collège de la HAS – AMVUTTRA – 20 février 2025

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de BEYONTTRA (acoramidis) repose sur une étude de phase III (ATTRibute-CM) comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 632 patients adultes atteints d'amylose avec cardiomyopathie dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'acoramidis, sur la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes à 12 mois (partie A) et sur un critère composite à 30 mois (partie B). Les données intermédiaires de l'étude de suivi à long terme en ouvert, l'étude AG10-304, seront également présentées à titre indicatif.

Une comparaison indirecte comparant l'acoramidis au tafamidis, de type MAIC, a été réalisée.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ATTRibute-CM versus placebo³¹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 30 mois, réalisée chez 632 patients adultes atteints d'amylose sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'acoramidis, sur la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes après 12 mois de traitement (partie A), et sur un critère composite hiérarchisé comprenant : mortalité toutes causes, hospitalisations pour cause cardiovasculaire, variation du taux de N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) et variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, après 30 mois de traitement (partie B).

La durée de la phase randomisée en double aveugle de l'étude comprenait deux parties, l'une de 12 mois et l'autre de 30 mois.

L'étude a débuté le 25 avril 2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 6 juillet 2023.

Traitements reçus

Un total de 632 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- Groupe acoramidis (n=421) : acoramidis par voie orale, 712 mg (deux comprimés) deux fois par jour, pendant 30 mois.
- Groupe contrôle (n=211) : placebo par voie orale, deux comprimés deux fois par jour, pendant 30 mois

Les traitements suivants n'étaient pas autorisés pendant l'étude :

- Patisiran, inotersen et tout traitement de l'ATTR-CM (autorisé ou en cours d'investigation),

³¹ Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F et col.; ATTRibute-CM Investigators. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2024;390(2):132-142.

- Diflunisal, doxycycline, extrait de thé vert, acide tauroursodésoxycholique et toute autre molécule utilisée hors AMM,
- Inhibiteurs calciques à action sur la conduction (par exemple diltiazem, vérapamil),
- Digitaliques, sauf en cas d'utilisation pour le traitement d'une fibrillation atriale avec réponse ventriculaire rapide.

Si, pendant la durée de l'étude, le tafamidis était mis à disposition des patients, les patients des deux groupes étaient autorisés à être traités par tafamidis en association au traitement de l'étude, sous réserve d'avoir complété au moins 12 mois du traitement de l'étude en double aveugle et réalisé la visite du mois 12. Si un traitement par tafamidis était débuté avant la visite du mois 12, le traitement de l'étude devait être définitivement arrêté.

La randomisation était stratifiée selon le caractère sauvage ou héréditaire de l'ATTR-CM (avec une limitation des patients atteints d'ATTR-CM héréditaire à 20% de l'effectif total de l'étude au maximum), le taux de NT-proBNP ($\leq 3\,000$ versus $> 3\,000$ ng/mL) et la fonction rénale (DFGe ≥ 45 versus < 45 mL/min/m²).

Les critères de jugement ont été analysés dans une population ITT modifiée, qui comprenait les patients de la population ITT³² dont le DFGe à l'inclusion était supérieur ou égal à 30 mL/min/1,73 m². La population mITT comprenait 409 patients dans le groupe acoramidis (soit 97,1 % des patients randomisés) et 202 patients dans le groupe placebo (soit 95,7 % des patients randomisés).

Des analyses de sensibilité étaient également prévues au protocole, notamment sur le seuil de pertinence pour la différence entre groupes de NT-proBNP (avec des valeurs de 250 pg/mL, 750 pg/mL et 1000 pg/mL).

Au total, 78,6 % et 73 % des patients respectivement des groupes acoramidis et placebo, ont complété l'étude ; les causes d'arrêt de traitement ont été le retrait du consentement respectivement chez 3,6% et 2,8 % des patients, et le décès respectivement chez 17,8 % et 24,2 % des patients.

Population de l'étude

Les patients étaient âgés en médiane de 78 ans dans les deux groupes et plus de 95% étaient âgés de 65 ans ou plus, et 91 % étaient des hommes. L'ancienneté de l'amylose était de 1,2 ans en moyenne dans les 2 groupes. La majorité des patients (90 %) avaient une ATTR-CM de type sauvage.

L'ATTR-CM était de classe I selon le critère NAC chez 59 % des patients, de classe II chez 32 % des patients et de classe III pour environ 15,5 % des patients. La majorité des patients (85%) avaient un DFGe de 45 mL/min/1,73 m² ou plus. Le taux de NT-proBNP moyen était de 2 865,3 pg/mL dans le groupe acoramidis et de 2 650,1 pg/mL dans le groupe placebo. La distance moyenne parcourue au test de marche de 6 minutes à l'inclusion était respectivement de 363 et 352 mètres. Le score initial KCCQ-OS était en moyenne de 71,3 dans le groupe acoramidis et de 70,5 dans le groupe placebo.

Des patients des deux groupes avaient reçu du tafamidis, 14,9 % et 22,8 % respectivement dans les groupes acoramidis et placebo. En moyenne, chez les patients ayant débuté un traitement par tafamidis, la durée moyenne d'exposition au tafamidis conjointement au traitement de l'étude a été de 10,9 mois dans le groupe acoramidis et de 10,3 mois dans le groupe placebo.

³² La population ITT comprenait les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et disposant d'au moins une évaluation de l'efficacité postérieure à la randomisation.

Critères de jugement

Partie A

Le critère de jugement principal était la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes après 12 mois.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha était la variation du score Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire -overall summary (KCCQ-OS).

Partie B

Le critère composite hiérarchisé analysé selon un win ratio après comparaison généralisée par paires a été évalué au mois 30, par un comité de suivi indépendant :

- mortalité toutes causes (une transplantation cardiaque et une implantation d'un dispositif d'assistance cardiaque mécanique étant considérées comme des indicateurs de stade terminal imminent, ces événements ont été comptabilisés comme des décès),
- fréquence des hospitalisations pour cause cardiovasculaire,
- variation du taux de NT-proBNP par rapport à la valeur initiale,
- variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes par rapport à la valeur initiale.

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

- variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes par rapport à la distance parcourue à l'inclusion,
- variation du score KCCQ-OS par rapport à sa valeur initiale,
- variation de la concentration sérique de la transthyrétine (TTR) par rapport à sa valeur initiale,
- mortalité toutes causes (la transplantation cardiaque et l'implantation d'un dispositif d'assistance cardiaque mécanique étaient considérées comme des décès).

Amendements

Différents amendements au protocole ont été réalisés et le critère de jugement principal de la partie B de l'étude a été modifié à deux reprises (amendements 5 et 6).

- Amendement 2 du 28 août 2019 :
 - A la suite des premiers enregistrements du tafamidis : autorisation d'un traitement par tafamidis après 24 mois de traitement de l'étude,
 - Modification de la définition de la population per protocole.
- Amendement 3 du 12 février 2020 :
 - Délai avant possibilité de traitement par tafamidis porté de 24 mois à 12 mois,
- Amendement 5 du 31 mars 2021 (avant l'analyse de la partie A) :
 - Ajout du test de marche de 6 minutes au mois 30 au critère composite hiérarchisé de la partie B (en 3ème position),
 - Mise à jour du plan d'analyse pour le contrôle de l'inflation du risque alpha.
- Amendement 6 du 16 juin 2022 (avant la levée de l'aveugle de la partie B) :
 - Ajout du taux de NT-proBNP au mois 30 au critère composite hiérarchisé (en 3ème position) avec le test de marche de 6 minutes en 4ème position de la partie B,
 - Ajout de 2 critères de jugement secondaires avec protection de l'inflation du risque alpha : la variation de la concentration de la transthyrétine sérique au mois 30 et la mortalité toutes causes.

De plus, des nouvelles version du plan d'analyse statistique ont modifié (version 3) la composante NT-proBNP du critère composite hiérarchisé au M30, en définissant une différence d'au moins 500 pg/mL entre les groupes, puis (version 4) la comparaison généralisée du critère composite, en la restreignant aux paires avec mêmes facteurs de stratification de la randomisation (win ratio dit apparié).

Résultats sur le critère de jugement principal dans la population ITT modifiée

Partie A - Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes par rapport à la valeur initiale à 12 mois

Après 12 mois de traitement, la diminution moyenne de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes a été de -26,5 mètres dans le groupe acoramidis et de -24,5 mètres dans le groupe placebo, sans différence significative entre les deux groupes (-1,97 mètres, IC99% [-18,24 ; 14,30], NS).

Partie B - Critère de jugement composite à 30 mois

Le win ratio apparié du critère de jugement principal a été de 1,772 (IC95% [1,402 ; 2,240]), $p < 0,0001$. L'analyse détaillée du win ratio apparié du critère de jugement principal est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal composite à 30 mois de l'étude ATTRibute-CM

	Acoramidis		Placebo
Nombre total de paires		28 794	
Paires, n (% calculé sur le nombre total de paires)	Paires gagnantes	Paires ex aequo	Paires gagnantes
Mortalité toutes causes	4401 (15,3)	71,2%	3880 (13,5)
Fréquence cumulée des hospitalisations pour cause CV	5517 (19,2)	42,0%	2894 (10,1)
Variation du taux de NT-proBNP	6723 (23,3)	11,7%	2009 (7,0)
Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes	1705 (5,9)	97 (0,3)	1568 (5,4)
Total paires gagnantes	18346 (63,7)		10351 (35,9)
Win ratio, [IC95%]	1,772 [1,402 ; 2,240]		

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

Les résultats sur les critères de jugement secondaires de la partie B sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude ATTRibute-CM

Critère de jugement	Acoramidis (n=409)	Placebo (n=202)
Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes		
n	384	186
Variation moyenne des moindres carrés (erreur type)	-64,65 (5,51)	-104,29 (7,77)
[IC96%]	[-75,97 ; -53,34]	[-120,26 ; -88,33]
Différence inter-groupes (acoramidis – placebo) (erreur type) [IC96%]	39,64 (9,477) ; [20,18 ; 59,10]	
p	<0,0001	

Variation du score Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire -overall summary (KCCQ-OS)

n	405	201
Variation moyenne des moindres carrés (erreur type)	-11,48	-21,42
[IC96%]	[-13,90 ; -9,05]	[-24,81 ; -18,03]
Différence inter-groupes (acoramidis – placebo) (erreur type) [IC96%]	9,94 (2,024) [5,79 ;14,10]	
p	<0,0001	

Variation de la concentration sérique de la transthyréine

n	397	197
Variation moyenne des moindres carrés (erreur type)	5,78 (0,391)	-1,32 (0,541)
[IC96%]	[4,97 ; 6,58]	[-2,43 ; -0,21]
Différence inter-groupes (acoramidis – placebo) (erreur type)	7,10 (0,665)	
[IC96%]	[5,73 ;8,46]	
p	<0,0001	

Mortalité toutes causes (une transplantation cardiaque et une implantation d'un dispositif d'assistance cardiaque mécanique considérées comme un décès)

n	409	202
Mortalité toutes causes, n (%)	79 (19,3)	52 (25,7)
Décès	79 (19,3)	50 (24,8)
Décès de cause CV	61 (14,9)	41 (20,3)
Décès de cause non-CV	18 (4,4)	9 (4,5)
Implantation d'un dispositif d'assistance cardiaque	0	1 (0,5)
Transplantation cardiaque	0	1 (0,5)
Hazard ratio [IC96%] (modèle à risques proportionnels de Cox)	0,772 [0,532 ;1,121]	
p	0,1543	

Données intermédiaires de l'étude de suivi à long terme en ouvert – AG10-304

L'étude de suivi à long terme de la tolérance, en ouvert, prévoyait un suivi des patients jusqu'à 60 mois après la fin de l'étude ATTRIBUTE-CM ; les données actuellement disponibles sont celles après 12 mois de suivi. Les événements cliniques analysés étaient la mortalité toutes causes et les hospitalisations pour cause cardio-vasculaire, définis de la même façon que pendant l'étude ATTRIBUTE-CM ; tous ces événements étaient validés par un comité indépendant, en aveugle du traitement reçu pendant l'étude ATTRIBUTE-CM. Étaient également suivis pendant l'étude le taux de NT-proBNP, le test de marche de 6 minutes et le score KCCQ-OS.

Les événements cliniques ont été analysés en prenant en compte les 30 mois de l'étude ATTRIBUTE-CM et les 12 premiers mois de l'étude AG10-304.

Au mois 42, 49 des 409 patients ayant débuté le traitement par acoramidis puis traités de façon continue étaient décédés (23,0%) et 70 des 202 patients traités par placebo puis par acoramidis étaient décédés (34,7%). Un premier événement (décès toutes causes ou hospitalisation pour cause

cardiovasculaire) a été observé chez 174 patients (42,5%) du groupe acoramidis et 130 patients (64,4%) du groupe placebo.

3.2.2 Comparaison indirecte versus tafamidis

En l'absence de comparaison directe au tafamidis, une comparaison indirecte ancrée, ajustée sur données individuelles de type MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) a été réalisée avec pour objectif de comparer l'efficacité de l'acoramidis à celle du tafamidis en termes de mortalité, d'hospitalisations pour cause cardiovasculaire, de variation du test de marche de 6 minutes, de taux de NT-proBNP et de score KCCQ-OS. Cette comparaison indirecte a pris en compte les études ATTRibute-CM (acoramidis) et ATTR-ACT (tafamidis).

Effectifs des études

L'étude ATTR-ACT comprenait 176 patients dans le groupe tafamidis à la posologie de l'AMM et 177 patients dans le groupe placebo. L'étude ATTRibute-CM comprenait 421 patients dans le groupe acoramidis et 211 patients dans le groupe placebo.

Les deux études ont eu lieu à des dates différentes ; l'étude ATTR-ACT a inclus le 1er patient en décembre 2013 et en avril 2019 pour l'étude ATTRibute-CM.

Les caractéristiques des patients susceptibles d'avoir un impact sur l'efficacité des traitements différaient, notamment, par rapport aux patients de l'étude ATTR-ACT, les patients de l'étude ATTRibute-CM :

- Avaient moins souvent une ATTR-CM de type héréditaire : <10% vs 24% dans les études ATTRibute-CM et ATTR-ACT respectivement,
- Etaient moins souvent de classe NYHA III : 17% vs 30%
- Avaient un taux de NT-proBNP moins élevé : 2326 vs ≈3000
- Etaient plus souvent âgés : 77 ans vs 74 ans
- Avaient un eGFR moyen plus élevé : 61 vs 56.5

Les critères d'éligibilité étaient différents entre les deux essais sur les variables suivantes :

- Test de marche de 6 min : ≥ 150 vs ≥ 100
- Seuil de NT-proBNP : ≥ 300 et < 8500 vs ≥ 600
- Clairance créatinine : ≥ 15 (ITT) et ≥ 30 (mITT) vs ≥ 25

Les atteintes des patients de l'étude ATTR-CM étaient plus sévères sur ces critères que ceux de l'étude ATTRibute-CM.

Les critères de jugement évalués dans cette comparaison indirecte étaient notamment la mortalité toutes causes, le risque cumulé d'hospitalisation de cause cardiovasculaire, la tolérance.

Afin de tenir compte de certaines différences observées entre les deux études concernant les critères d'inclusion et les caractéristiques des patients susceptibles d'avoir un impact sur l'efficacité des traitements, l'analyse a été déclinée selon plusieurs scénarii possibles (de 1 à 6).

Résultats

Mortalité toutes causes

Avant appariement, le hazard ratio de la survie globale était en faveur du tafamidis, mais non statistiquement significatif (HR : 1,105, IC95% [0,678,1,799] et de 1,268, IC95% [0,765 ; 2,103] avec

l'exclusion des données de l'étude ATTRIBUTE-CM observées après l'instauration d'un traitement par tafamidis).

Après appariement, le hazard ratio de la survie globale a été en faveur de l'acoramidis, avec, selon les différents scénarii et prise en compte ou non des données de l'étude ATTRIBUTE-CM observées après l'instauration d'un traitement par tafamidis, un hazard ratio variant de 0,671 à 0,917.

Hospitalisations pour causes cardiovasculaires

Avant appariement, le hazard ratio de l'incidence cumulée des hospitalisations pour cause cardiovasculaire était en faveur de l'acoramidis (HR : 0,761, IC95% [0,571 ;1,014] et de 0,784, IC95% [0,585 ;1,051] avec l'exclusion des données de l'étude ATTRIBUTE-CM observées après l'instauration d'un traitement par tafamidis).

Après appariement, le hazard ratio de l'incidence cumulée des hospitalisations pour cause cardiovasculaire a été en faveur de l'acoramidis, avec, selon les différents scénarii et prise en compte ou non des données de l'étude ATTRIBUTE-CM observées après l'instauration d'un traitement par tafamidis, un hazard ratio variant de 0,675 à 0,739.

Tolérance

L'analyse de la tolérance a été faite à 30 mois.

Tableau 4 : Evénements indésirables compilés dans la comparaison indirecte

Événement	Acoramidis 800 mg (ATTRIBUTE-CM) N=421 (%)	Placebo (ATTRIBUTE-CM) N=211 (%)	Tafamidis 80 mg (ATTR-ACT) N=176 (%)	Placebo (ATTR-ACT) N=177 (%)
TEAE (Effets indésirables)	413 (98,1%)	206 (97,6%)	173 (98,3%)	175 (98,9%)
TESAE (Effets indésirables graves)	230 (54,6%)	137 (64,9%)	133 (75,6%)	140 (79,1%)
TEAE sévères	157 (37,3%)	96 (45,5%)	110 (62,5%)	114 (64,4%)
TEAE liés au traitement	50 (11,9%)	115 (5,2%)	79 (44,9%)	90 (50,8%)
TESAE liés au traitement	2 (0,5%)	0	3 (1,7%)	4 (2,3%)
Arrêt du traitement dû aux TEAEs	39 (9,3%)	18 (8,5%)	40 (22,7%)	51 (28,8%)
Réduction de dose due aux TEAEs	4 (1,0%)	0	2 (1,1%)	4 (2,3%)
Evènements indésirables				
Insuffisance cardiaque	101 (24%)	83 (39,3%)	46 (26,1%)	60 (33,9%)
Chute	67 (15,9%)	39 (18,5%)	43 (24,4%)	41 (23,2%)
Dyspnée	52 (12,4%)	40 (19%)	29 (16,5%)	55 (31,1%)
Œdème périphérique	33 (7,8%)	25 (11,8%)	30 (17%)	31 (17,5%)
Vertiges	46 (10,9%)	23 (10,9%)	25 (14,2 %)	37 (20,9 %)
Insuffisance cardiaque congestive	10 (2,4 %)	7 (3,3 %)	22 (12,5 %)	33 (18,6 %)
Fibrillation auriculaire	70 (16,6%)	46 (21,8%)	35 (19,9%)	33 (18,6%)
Fatigue	42 (10,0%)	26 (12,3%)	29 (16,5%)	33 (18,6%)
Constipation	52 (12,4%)	32 (15,2%)	26 (14,8%)	30 (16,9%)
Toux	32 (7,6%)	18 (8,5%)	16 (18,2%)	30 (16,9%)

Douleur aux extrémités	30 (7,1%)	11 (5,2%)	27 (15,3%)	20 (11,3%)
------------------------	-----------	-----------	------------	------------

La tolérance semblait similaire dans les deux groupes, sauf concernant les événements indésirables liés au traitement, qui semblaient plus nombreux avec l'acoramidis versus placebo.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ATTRibute-CM à l'aide du questionnaire KCCQ-OS en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé de l'étude ATTRibute-CM à la partie B (cf. paragraphe 2.2.1).

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude ATTRibute-CM

Pratiquement tous les patients (98 %) de l'étude ATTRibute-CM ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI jugés liés au traitement de l'étude ont été plus fréquents dans le groupe acoramidis (11,9%) que dans le groupe placebo (5,2%).

L'incidence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement de l'étude a été comparable dans les deux groupes (respectivement 9,3% et 8,5% dans les groupes acoramidis et placebo). Des EI graves ont été rapportés chez 54,6 % des patients du groupe acoramidis, et 64,9 % des patients du groupe placebo.

Des EI ayant conduit au décès ont été rapportés chez 14,3 % (n=60 patients) et 17,1 % (n=36) des patients des groupes acoramidis et placebo respectivement. La principale cause de décès a été l'affection cardiaque chez 8,6 % versus 10,9 %.

Les EI les plus fréquents ont été l'insuffisance cardiaque (24,0% versus 39,3% dans les groupes acoramidis et placebo respectivement), la fibrillation atriale (16,6 % versus 21,8 %), l'infection par le COVID-19 (21,1% versus 14,2%), une infection des voies urinaires (21,1 % versus 13,3 %), une dyspnée (12,4% versus 19,0%), des affections gastro intestinales (52,5 % versus 46,4 %) avec de la constipation (12,4 % versus 15,2 %) et des diarrhées (11,6 % versus 7,6 %), des chutes (15,9%, versus 18,5%), des atteintes rénales aiguës (12,4 % versus 10,4 %), la goutte (11,2 % versus 8,1 %).

Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été des insuffisances cardiaques (10,7% versus 18,5%), des insuffisances cardiaques aiguës (5,0% versus 6,6%), des fibrillations atriales (4,5% versus 7,1%), des atteintes rénales aiguës (5,0% versus 3,8%), des chutes (3,1% versus 0,9%) et des pneumonies dues au COVID-19 (0,5% versus 3,8%).

Le résumé des risques du PGR de BEYONTTTRA (acoramidis) (version 0.3 en date du 6 novembre 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Toxicité sur la reproduction et sur le développement Lésions rénales
Informations manquantes	Aucun

Données issues du RCP

Résumé du profil de sécurité

Sur la base de l'étude clinique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (11,6 %) et la goutte (11,2 %).

3.4 Modification du parcours de soins

Aucune information n'a été fournie pour étayer une modification du parcours de soin avec BEYONTTRA (acoramidis).

BEYONTTRA (acoramidis) s'administre par voie orale deux fois par jour. Les comparateurs cliniquement pertinents s'administrent par voie orale en une prise quotidienne pour VYNDAQEL (tafamidis) et par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois pour AMVUTTRA (vutrisiran).

3.5 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
AG10-202, NCT03536767	Etude de la sécurité à plus long terme de l'acoramidis, en ouvert, chez les patients ayant complété le traitement de l'étude de phase II AG10-201	2027
AG10-304 NCT04988386	Etude de la sécurité à 60 mois de l'acoramidis, en ouvert, chez les patients ayant complété le traitement de l'étude ATTRibute-CM	2028
ALXN2060-TAC-302, NCT04622046	Etude de phase III, prospective, multicentrique, non comparative, destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'acoramidis chez des patients japonais (n=25)	T4 2025

→ Étude en vie réelle

En France, le registre HEAR, mis en place pour recueillir des données sur les patients et l'évolution de la maladie, inclut la plupart des centres de référence de l'ATTR-CM (plus de 35) dédiés à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ou des cardiomyopathies.

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
AG10-501, NCT06563895 ACT-EARLY	Etude de phase III, randomisée, comparative versus placebo, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'acoramidis, en prévention de l'ATTR chez des personnes asymptomatiques porteuses d'une mutation du gène de la transthyréline.	2031

4. Discussion

La demande d'inscription de la spécialité BEYONTTRA (acoramidis) dans l'indication du traitement de l'amylose à transthyréline de type sauvage ou héréditaire chez des patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) repose sur une étude de phase III, l'étude ATTRibute-CM, randomisée vs placebo, en double aveugle, réalisée chez 632 patients adultes atteints d'amylose sauvage ou

héréditaire avec cardiomyopathie dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'acoramidis, sur la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes à 12 mois et sur un critère de jugement composite hiérarchisé à 30 mois. En l'absence de comparaison directe possible compte tenu de leur développement concomitant, une comparaison indirecte au tafamidis est également disponible.

Concernant la partie A de l'étude ATTRibute-CM, après 12 mois de traitement, la diminution moyenne de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes a été de -26,5 mètres dans le groupe acoramidis et de -24,5 mètres dans le groupe placebo, sans différence significative entre les deux groupes (-1,97 mètres, IC99% [-18,24 ; 14,30], NS). Le résultat sur le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha, à savoir la variation du score KCCQ-OS à 12 mois, est par conséquent exploratoire.

Concernant la partie B de l'étude ATTRibute-CM, le win ratio apparié du critère composite qui comprenait la mortalité toutes causes, les hospitalisations d'origine cardiovasculaire, la variation du taux de NT-proBNP d'au moins 500 pg/mL et la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes à 30 mois a été de 1,772 (IC95% [1,402 ; 2,240]), $p < 0,0001$. Les résultats de ce critère composite étaient majoritairement portés par les résultats sur les variations du taux de NT-proBNP.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de la partie B qui comportaient la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes par rapport à la distance parcourue à l'inclusion, la variation du score KCCQ-OS par rapport à sa valeur initiale, la variation de la concentration sérique de la transthyrétine (TTR) par rapport à sa valeur initiale, ainsi que la mortalité toutes causes (la transplantation cardiaque et l'implantation d'un dispositif d'assistance cardiaque mécanique considérées comme des décès), étaient tous significatifs, sauf celui de la mortalité toutes causes.

Les données intermédiaires exploratoires de l'étude de suivi à long terme en ouvert, à 12 mois sur les 60 mois prévus au protocole, montrent qu'après 42 mois de suivi, 49 des 409 patients ayant débuté le traitement par acoramidis puis traités de façon continue (23,0%) et 70 des 202 (34,7%) patients traités par placebo puis par acoramidis étaient décédés.

La comparaison indirecte visant à comparer l'acoramidis au tafamidis suggère un bénéfice de l'acoramidis sur le tafamidis sur la réduction des hospitalisations, et une tolérance similaire sauf sur les événements liés au traitement, augmentés avec l'acoramidis.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

L'étude ATTRibute-CM était structurée en 2 parties, qui ressemblent davantage à deux analyses (intermédiaire et finale) des mêmes malades à deux temps différents (respectivement à 12 et 30 mois), la partie B présentée sur les critères à long terme ayant pu cependant être impactée par la connaissance des résultats à minima de la partie A (ie, du test de marche à 6 min à M12) ;

Des modifications majeures du protocole ont été implémentées au cours de l'étude :

- Les composantes du critère de jugement principal composite de la partie B ont été modifiées à différentes reprises. Initialement il comportait 2 composantes (mortalité toutes causes confondues et fréquence des hospitalisations de cause cardiovasculaire), puis 3 composantes avec l'ajout du test de marche de 6 min (mars-2021), puis l'ajout de la variation NT-proBNP (juin-2022), et ce après la fin des inclusions et la publication des résultats de la partie A.
- La hiérarchie de ces critères a également été modifiée.
- L'ajout d'un seuil de 500 pg/mL au NT-proBNP afin de conserver des « ex-aequos » pour interpréter le test de marche.

L'analyse du « win ratio » soulève également quelques limites car l'analyse appariée est devenue l'analyse principale après l'amendement 6 (alors qu'elle portait initialement sur toutes les paires et bien que conduisant du fait de la stratification à un impact attendu minime, vérifié en termes décisionnel

mais non de taille d'effet), alors qu'une limite majeure de cette approche est qu'elle accorde une importance excessive aux résultats provenant des grandes strates (ici, a priori, les ATTR non mutés, avec NT proBNP<3000 et clairance ≥ 45 , bien que non détaillées). De plus, il est recommandé de fournir les différences (et non seulement les rapports) entre les gagnants.

Cela conduit aux limites suivantes :

- la dépendance réputée des résultats à l'ordre de la hiérarchie pourtant difficile à établir, ce qui est illustré ici par le fait qu'elle a été modifiée 2 fois, de plus tardivement (la justification portant sur l'augmentation de la puissance de la comparaison),
- l'absence de seuil de pertinence clinique pris en compte pour comparer les valeurs du test de marche (contrairement au NT proBNP),
- d'autant que, comme pour tout critère composite, les ex-aequos sont ignorés, alors qu'ici, le nombre de paires inclassables sur les premières composantes cliniques et tardives, est élevé (plus de 70% des paires en termes de mortalité toute cause, et plus de 40% sur les hospitalisations de cause cardio vasculaire),
- un effet final obtenu influencé par des événements de moindre importance : le bénéfice du traitement étant dû à une diminution des hospitalisations pour cause cardiovasculaire et surtout à un effet marqué sur la variation du NT-pro BNP ; l'acoramidis a également amélioré la distance parcourue en 6 minutes, mais cela était moins évident dans le win ratio, car il était le dernier de la hiérarchie avec relativement peu de paires évaluées sur cette composante.

On peut également noter que la gestion des données manquantes a été établie de façon différente selon les critères de jugement ou la cause supposée de ces données manquantes.

Les résultats de la comparaison indirecte sont à interpréter avec prudence du fait des limites suivantes :

- les populations ont été incluses à 7 ans d'intervalle, avec possiblement des prises en charge différentes ayant pu impacter leur survie et/ou les événements cardio-vasculaires à l'origine d'une hospitalisation, et donc les mesures des critères de jugement et le groupe contrôle,
- les critères d'éligibilité différents notamment sur le NT-proBNP >8.5 (non ajustés car non décrits dans la publication de ATTR-ACT) et le test de marche de 6 minutes,
- des résultats dépendants d'une absence de modificateurs d'effet non mesurés ou non pris en compte, notamment les traitements à l'inclusion, la durée de la maladie et la présence de pacemaker, qui conduisent à un amenuisement de la taille de l'effet dans les analyses de sensibilité,
- un estimand privilégié dit « hypothétique » (en absence de prise de tafamidis) mais qui ignore que les groupes acoramidis et placebo différaient lors de la prise du tafamidis (et donc l'absence de poids de censure pour redresser cette source de biais potentielle).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance il n'est pas attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de la spécialité BEYONTTRA (acoramidis).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Les patients atteints d'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie nécessitent une prise en charge spécialisée avec un suivi régulier par une équipe pluridisciplinaire (comportant notamment un cardiologue, un neurologue, et un généticien).

Compte tenu de l'absence de comparaison directe possible de l'acoramidis versus les autres spécialités ayant l'AMM dans l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez des patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM), et d'une comparaison indirecte acoramidis versus tafamidis aux résultats exploratoires compte tenu de sa méthodologie peu robuste, BEYONTTRA (acoramidis) ne peut être hiérarchisé par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents. De plus, les limites méthodologiques de l'étude de phase III versus placebo atténuent la portée des résultats d'efficacité observés avec l'acoramidis, avec un critère composite majoritairement porté par les résultats sur le taux de NT-proBNP, mais pas par la mortalité toutes causes.

Par conséquent, BEYONTTRA (acoramidis) ne peut être positionné dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu sont les médicaments cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec une cardiomyopathie est une maladie rare, grave et d'évolution fatale.
- ➔ Il s'agit d'un médicament préventif de la formation de nouveaux dépôts amyloïdes
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré, compte tenu des limites méthodologiques de l'étude pivot, qui atténuent la portée des résultats d'efficacité observés sur le critère composite majoritairement porté par les résultats sur le taux de NT-proBNP, mais pas sur la mortalité toutes causes.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques, toutefois le traitement par BEYONTTRA (acoramidis) ne peut être hiérarchisé par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents et ne peut être positionné par rapport aux alternatives disponibles (cf. 4.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :

- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité par rapport aux alternatives disponibles, en l'absence de données comparatives robustes fournies versus un comparateur cliniquement pertinent,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou le parcours de vie pour le patient,

BEYONTTRA (acoramidis) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BEYONTTRA (acoramidis) 356 mg, comprimé pelliculé, est modéré dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez des patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BEYONTTRA (acoramidis) 356 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- De la démonstration d'une supériorité de l'acoramidis par rapport au placebo dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle, sur un critère de jugement principal composite qui comprenait la mortalité toutes causes, les hospitalisations d'origine cardiovasculaire, la variation du taux de NT-pro BNP et la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 min évalué à 30 mois, avec un win ratio apparié évalué à 1,77 ($p < 0,001$),
- De la quantité d'effet sur le critère de jugement principal composite porté majoritairement par la variation du taux de NT-pro BNP et non par la mortalité toutes causes, ce qui est regrettable,
- De l'absence de différence significative versus placebo sur le critère de jugement principal de la partie A évalué à 12 mois qui était la variation de distance parcourue au test de marche de 6 minutes,
- de la démonstration inconstante d'un gain en termes de qualité de vie, mesurée à l'aide d'un score validé et spécifique de la pathologie (KCCQ-OS),
- Des limites méthodologiques de l'étude de phase III qui atténuent la portée de ses résultats d'efficacité, avec notamment des modifications tardives des composantes du critère de jugement principal et de leur hiérarchie, ainsi que la gestion différenciée des données manquantes selon les critères,
- D'une étude de comparaison indirecte entre l'acoramidis et le tafamidis, en l'absence de comparaison directe possible, suggérant une efficacité supérieure et une tolérance meilleure de l'acoramidis ; les limites méthodologiques de cette comparaison conférant aux résultats un caractère exploratoire,

- Du profil de tolérance de l'acoramidis qui semble favorable, avec un recul limité à 42 mois (issus de l'étude ATTRibute-CM à 30 mois et des données disponibles à 12 mois de l'étude d'extension en ouvert),

la Commission considère que BEYONTTRA (acoramidis) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents.

5.5 Population cible

La population cible de BEYONTTRA (acoramidis) correspond aux patients adultes ayant une amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).

La population cible de la spécialité VYNDAQEL (tafamidis) avait été évaluée à 5 000 patients dans l'avis de la Commission du 23/09/2020. La Commission précisait cependant que, compte tenu de la rareté de la maladie et du peu d'informations disponibles, cette estimation pourra être réévaluée sur la base de nouvelles données robustes françaises qui pourraient être générées.

Une estimation de la population rejointe pour 2024 a été réalisée à partir des données de la base « Medic am ». Ce calcul repose sur le nombre total de boîtes remboursées en cumul mobile annuel à novembre 2024, qui s'élève à 113 877 unités. Ce chiffre a été divisé par le nombre moyen de boîtes remboursées par patient en 2023, et extrapolées à l'année 2024, soit 9,1 boîtes. Ainsi, la population rejointe estimée pour 2024 est de 12 514 patients.

Le nombre de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement de VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg pendant les années 2022, 2023 et 2024 a été respectivement de 6 636, 9 362 et 12 514.

Une étude³³ réalisée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) National a également été réalisée afin d'évaluer la taille de la population de patients souffrant d'ATTR-CM, qui ont été estimés à 10 495 patients non décédés en 2023.

Ainsi la population cible de BEYONTTRA (acoramidis) peut être estimée entre 10 500 et 12 500 patients.

La population cible est estimée entre 10 500 et 12 500 patients. Le nombre de patients pouvant de recevoir ce traitement est susceptible d'augmenter dans les prochaines années avec une augmentation du diagnostic.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

³³ Etude de la population de patients souffrant de cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine (ATTR-CM). Rapport d'étude réalisée sur le PMSI NATIONAL à la demande du laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS – Janvier 2025.