

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

vutrisiran

AMVUTTRA 25 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Modification des conditions de l'inscription :
réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 4 mars 2026

- Amylose héréditaire à transthyrétine avec polyneuropathie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis


Avis favorable au maintien du remboursement dans « Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 ».

<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>Les patients atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie nécessitent une prise en charge spécialisée avec un suivi régulier par une équipe pluridisciplinaire (comportant notamment un neurologue, un cardiologue et un généticien). La décision et le choix du traitement doivent être pris en coordination avec les centres de compétences/références des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS.</p> <p>ONPATTRO (patisiran) est le traitement de 1^{ère} intention, pour la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.</p> <p>Les nouvelles données cliniques fournies issues de la phase d'extension en ouvert de l'étude HELIOS-A avec 18 mois de suivi et les données parcellaires du suivi des patients traités dans le cadre de l'accès précoce n'ont pas démontré de bénéfice supplémentaire de la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) par rapport à ONPATTRO (patisiran), justifiant le maintien de sa place en seconde intention pour la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.</p>
<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.</p>
<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p>	<p>Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p>Amélioration du Service</p>	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p>

médical rendu (ASMR)	<ul style="list-style-type: none"> – de l'évaluation initiale du vutrisiran ayant démontré sa non-infériorité versus le patisiran sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé biologique, sans évaluation de sa supériorité ; la quantité d'effet du vutrisiran reposant sur la démonstration d'une supériorité versus un groupe placebo externe sur le critère de la variation moyenne du score mNIS+7 après 18 mois de traitement, dans une étude ouverte, – des nouvelles données reposant sur des résultats uniquement exploratoires issus de la période d'extension en ouvert de l'étude HELIOS-A avec 18 mois de suivi, ainsi que des données observationnelles parcellaires issues du suivi des patients traités dans le cadre de l'accès précoce qui ne sont pas susceptibles de modifier la précédente évaluation, – de l'administration du vutrisiran par voie sous cutanée trimestrielle permettant une commodité d'emploi par rapport aux alternatives disponibles, avec un impact attendu sur le parcours de soins mais sans données fournies permettant de l'étayer, – du profil de tolérance du vutrisiran qui apparaît favorable avec 18 mois supplémentaires de suivi dans la période d'extension en ouvert de l'étude HELIOS-A et l'absence de nouveau signal identifié avec cette molécule, <p>la Commission considère qu'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.</p>
Population cible	<p>La population cible prévalente serait d'environ 715 patients (borne inférieure).</p>
Demande de données	<p>Sans objet.</p>
Recommandations particulières	<p>Sans objet.</p>

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 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 14 décembre 2022)	9
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation : données d'extension de l'étude HELIOS-A	9
3.3 Profil de tolérance	12
3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 14 décembre 2022)	12
3.3.2 Données issues de l'étude d'extension d'HELIOS-A	12
3.3.3 Données issues du PGR	13
3.3.4 Données issues des PSUR	13
3.3.5 Données issues du RCP	13
3.4 Synthèse des données d'utilisation	13
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

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 – Mars 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Vutrisiran (N07XX18) AMVUTTRA 25 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec protège-aiguille (CIP : 34009 302 604 9 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ALNYLAM FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2022 Rectificatifs d'AMM : – en date du 06/02/2025 ajout de la possibilité d'une administration par le patient lui-même. – en date du 05/06/2025 : extension d'indication dans le traitement de l'amylose à transthyréline héréditaire ou de type sauvage chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie. PGR
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none">• Liste I• Médicament à prescription initiale hospitalière (PH)• Médicament de prescription initiale annuelle réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : cardiologues et neurologues• Renouvellement non restreint – Statuts particuliers <ul style="list-style-type: none">• Médicament orphelin (octroi le 25/05/2018 et confirmation le 10/08/2022)• Autorisation d'accès compassionnel (22/04/2022)• Autorisation d'accès précoce post-AMM (octroi le 08/12/2022 et renouvellement le 14/12/2023 par le collège de la HAS¹) dans l'indication « Traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles. »
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose. Le traitement doit être démarré le plus tôt possible après l'apparition de la maladie afin d'empêcher le développement d'une invalidité. La posologie recommandée d'AMVUTTRA est de 25 mg administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois. Une supplémentation en vitamine A à une dose d'environ 2 500 UI à 3 000 UI par jour au maximum est recommandée pour les patients traités par AMVUTTRA.

¹ L'accès précoce a pris fin avec l'inscription d'AMVUTTRA (vutrisiran) au remboursement publié au Journal Officiel du 8 mars 2024.

	Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre médicament du système nerveux.
Mécanisme d'action	Petit ARN interférent (pARNi) synthétique à double brin de nouvelle génération, qui cible spécifiquement l'ARNm codant la protéine transthyréline (TTR) variante et sauvage. Le vutrisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR hépatique, entraînant la réduction des taux de TTR sériques variants et sauvages et permettant ainsi une réduction des dépôts amyloïdes de TTR dans les tissus affectés.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) est prise en charge dans l'indication AMM. – Aux Etats-Unis, la spécialité AMVUTTRA a obtenu une AMM le 13 juin 2022, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyréline avec polyneuropathie ».
Autres indications de l'AMM	AMVUTTRA (vutrisiran) est également indiqué dans le « traitement de l'amylose à transthyréline de type sauvage ou héréditaire, chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie (ATTR-CM). »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué AMVUTTRA (vutrisiran) dans l'indication polyneuropathie et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V versus ONPATTRO (patisiran) (Avis du 14 décembre 2022).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 18 février 2026. • Date d'adoption : 4 mars 2026. – Contribution de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'Association Française contre l'Amylose – AFCA) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'amylose à transthyréline héréditaire (hATTR) est de transmission autosomique dominante. Les mutations du gène codant la transthyréline sont pour la plupart des substitutions avec une grande hétérogénéité de génotype et de phénotype selon les patients². A noter que la mutation V30M est associée à des manifestations plus précoces et de meilleur pronostic. Elle est retrouvée plus fréquemment chez les patients portugais.

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

L'instabilité de la transthyréline 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 de la fonction nerveuse 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

² [Internet] Consulté le 13/11/2018 <http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>

des difficultés à la marche apparaissent. Dès lors qu'une aide à la marche est nécessaire, généralement au bout de 5 ans de maladie, on parle de polyneuropathie de stade 2. Au bout de 10 ans de maladie, lorsque le patient n'est plus capable de se déplacer la polyneuropathie est de stade 3².

- 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 inexplicable est souvent constaté.

En général l'atteinte est multi-organe, bien qu'il existe des formes localisées, notamment dans le cas de l'amylose cardiaque, sans aucune atteinte neurologique associée⁴.

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 symptômes².

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.

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.

Épidémiologie

L'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR) est une maladie rare, dont la prévalence était de 1 / 10⁶ dans le monde, de 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. D'après le réseau ATTReUNET, le nombre de patients diagnostiqués en France, en 2014, était d'environ 700, dont 500 symptomatiques et 200 asymptomatiques^{5,2}. Une étude rétrospective⁶ a identifié 1 179 patients nouvellement diagnostiqués avec une mutation TTR pathogène (ou probablement pathogène) sur la période 2018-2023 en France.

³ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neuropathie amyloïde familiale. Centre de Référence des neuropathies périphériques rares – juillet 2022

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 Ait Tayeb. TTR Gene Screening Since the Advent of Biotherapies in France: A Nationwide Retrospective Survey Between 2018 and 2023. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2025; Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/ene.70104>

2.2 Prise en charge actuelle

Les traitements anti-amyloïdes visent la cause de la maladie en prévenant la formation de nouveaux dépôts de substance amyloïde.

Dans le traitement de l'amylose avec polyneuropathie, deux mécanismes d'action sont ciblés :

Inhibiteur de la synthèse hépatique :

- ONPATTRO (patisiran), perfusion intraveineuse : ARN interférent. 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 considéré qu'il s'agit d'un traitement de première intention⁷.
- TEGSEDI (inotersen), injection sous-cutanée une fois par semaine : oligonucléotide antisens. 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 restreint sa place en deuxième intention chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO (patisiran)⁸.
- Dans son avis initial du 14 décembre 2022, la Commission a estimé que la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran), injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois est un traitement de seconde intention, la spécialité ONPATTRO (patisiran) étant le traitement de 1^{ère} intention. En l'absence d'étude clinique comparative versus les autres comparateurs cliniquement pertinents, AMVUTTRA (vutrisiran) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules.
- WAINZUA (éplontersen), injection sous cutanée une fois par mois : oligonucléotide antisens. En l'absence de données comparatives disponibles versus les comparateurs cliniquement pertinents, WAINZUA (éplontersen) ne peut être hiérarchisé par rapport à ceux-ci. De plus, les limites de l'étude de phase III, à savoir une étude ouverte, qui a comparé l'éplontersen à un groupe placebo externe issu d'une autre étude, atténuent la portée des résultats d'efficacité observés avec l'éplontersen. Par conséquent, WAINZUA (éplontersen) ne peut être privilégié dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 par rapport aux alternatives disponibles.

Stabilisateur de la transthyréline :

- VYNDAQEL (tafamidis), voie orale : stabilisateur du tétramère indiqué chez les patients atteints uniquement de polyneuropathie de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique. Compte tenu des nouvelles données disponibles pour VYNDAQEL (tafamidis) qui bien que de faible niveau de preuve permettent de caractériser son profil de tolérance et d'utilisation avec un recul de plusieurs années et de la disponibilité partielle des alternatives au moment de l'évaluation, la Commission a considéré qu'il reste une option thérapeutique dans la polyneuropathie de stade 1⁹.

La transplantation hépatique¹⁰ est une option thérapeutique (cf. ci-dessous). 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 observé dans un registre mondial incluant plus de 2000 patients^{3,10}.

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence ONPATTRO. 20 mars 2019.

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence TEGSEDI. 17 avril 2019.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence VYNDAQEL 23 octobre 2019.

¹⁰ [INTERNET] Consulté le 13/11/2018 http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des 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
Inhibiteurs de la synthèse hépatique				
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 THERAPEUTICS 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)
WAINZUA (éplontersen) Astra Zeneca	Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	Inscription (16/07/2025)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Stabilisateur sélectif de la TTR				
VYNDAQEL (tafamidis) PFIZER	VYNDAQEL 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.	Réévaluation (23/10/2019)	Important (pas d'ISP)	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (excluant ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen))

AMVUTTRA (vutrisiran) a fait l'objet d'un développement concomitant avec les autres spécialités disponibles et déjà évaluées par la Commission de la Transparence.

→ Traitements non-médicamenteux

La transplantation hépatique¹¹ 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^{2,12}. La transplantation hépatique vise à prévenir la formation de nouveaux dépôts amyloïdes en supprimant la principale source de TTR mutée.

Les patients devant avoir une survie à 5 ans estimée < 50 % pour en bénéficier, la transplantation hépatique n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

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

¹² 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.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est 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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial d'AMVUTTRA (vutrisiran) reposait sur une étude de phase III HELIOS-A, randomisée, en ouvert, en 2 groupes parallèles selon un ratio 1 : 3 (entre patisiran et vutrisiran), comparative versus un groupe placebo externe issu de l'étude APOLLO (étude pivot de patisiran (ONPATTRO)) dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du vutrisiran par rapport au groupe placebo externe en termes d'invalidité neuropathique. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 14 décembre 2022 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les données d'extension en ouvert de l'étude HELIOS-A et l'actualisation des données de tolérance, ainsi que le rapport final de l'accès précoce post-AMM qui avait été octroyé à AMVUTTRA (vutrisiran) dans une indication restreinte aux situations d'impossibilité d'administration des traitements disponibles, qui a pris fin le 8 mars 2024 en raison de son inscription sur la liste des médicaments remboursables.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 14 décembre 2022)

Un total de 164 patients a été randomisé dans l'étude HELIOS-A : 122 patients dans le groupe vutrisiran et 42 patients dans le groupe patisiran.

La supériorité du vutrisiran a été démontrée dans l'étude HELIOS-A par rapport au groupe placebo externe :

- sur le critère de jugement principal, à savoir la variation moyenne du score mNIS+7, après 18 mois de traitement avec une différence de -28,55 points (IC95% [-34,0 ; -23,10] ; $p < 0,0001$),
- sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, comprenant la qualité de vie (Norfolk QOL-DN), le handicap (R-ODS) et la mobilité (10-MWT).

La non-infériorité du vutrisiran a été démontrée par rapport au patisiran sur le pourcentage de réduction du taux sérique de TTR après 18 mois de traitement (critère de jugement secondaire biologique hiérarchisé).

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation : données d'extension de l'étude HELIOS-A

Les résultats disponibles dans cette étude d'extension, toujours en cours, sont ceux après 18 mois de suivi (cut-off du 23 février 2024). Cette période initialement non randomisée en ouvert, pouvant aller jusqu'à 18 mois, avait pour objectif de suivre l'efficacité et la tolérance du vutrisiran 25 mg Q3M à plus

long terme. Elle a fait l'objet de 3 amendements au protocole au fil du temps, avec notamment des amendements #4 et #5 (19 février 2021 et 14 février 2022) : remplacement de la période d'extension initiale par une période d'extension randomisée (RTE) pour évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacodynamie du vutrisiran 50 mg Q6M¹³ par rapport au vutrisiran 25 mg Q3M.

Au total 149 patients¹⁴ ont été inclus dans l'étude d'extension, dont 76 patients à nouveau randomisés dans le groupe vutrisiran 25 mg tous les 3 mois et 73 dans le groupe vutrisiran tous les 6 mois. Suite à un amendement au protocole de mars 2023, l'ensemble des patients du groupe vutrisiran tous les 6 mois ont remplacé la fréquence d'administration allouée par celle du vutrisiran tous les 3 mois.

A la date de l'analyse des données, 64 patients étaient encore traités par vutrisiran, 67 patients ont terminé la période d'extension et 18 patients ont arrêté le traitement prématurément, avec majoritairement des décès chez 12 patients, la décision du médecin chez 3 patients, l'interruption du suivi chez 2 patients et des EI chez 1 patient. À la date de l'analyse, la durée médiane d'exposition durant la période d'extension a été de 24,5 mois (2,4 à 33,0) dans le groupe vutrisiran 25 mg Q3M et de 27,5 mois (0,7 à 32,9) dans le groupe vutrisiran 50 mg Q6M.

Dans l'ensemble de l'étude HELIOS-A, la durée médiane d'exposition au vutrisiran a été de 48,6 mois (1,7 à 57,8 mois) dans le groupe vutrisiran/vutrisiran et de 28,4 mois (2,7 à 38,9 mois) dans le groupe patisiran/vutrisiran. Globalement, la durée médiane d'exposition au vutrisiran a été de 44,3 mois (1,7 à 57,8 mois) dans la population traitée par le vutrisiran.

Compte tenu de la posologie retenue par l'AMM, et de la date de l'amendement ayant modifié la posologie, seuls les résultats des patients traités par vutrisiran 25 mg tous les 3 mois seront présentés.

Traitements reçus

Durant la période d'extension randomisée (RTE), les patients ont été à nouveau randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :

- Groupe vutrisiran 25 mg Q3M : une injection SC de 25 mg toutes les 3 mois ;
- Groupe vutrisiran 50 mg Q6M : deux injections SC séquentielles de 25 mg tous les 6 mois¹³.

Pour les patients initialement traités par vutrisiran dans la période principale, les facteurs de stratification de cette nouvelle randomisation ont été le génotype TTR (V30M versus non-V30M) et le stade de polyneuropathie (0/1 versus 2/3) avant la seconde randomisation. Pour les patients initialement traités par patisiran, aucune stratification n'a été appliquée pour cette seconde randomisation.

Suite à l'amendement #6 au protocole, l'ensemble des patients du groupe vutrisiran 50 mg Q6M sont passés sous un traitement par vutrisiran 25 mg Q3M.

Critères de jugement

Les critères de jugement, exploratoires pour la période d'extension, étaient les mêmes que ceux évalués pendant la période principale de l'étude HELIOS-A, à savoir la variation du score mNIS+7¹⁵, le

¹³ Posologie hors AMM.

¹⁴ A noter que lors de l'examen initial il était mentionné que 156 patients étaient entrés dans la période d'extension.

¹⁵ Le score mNIS+7 (Modified Neuropathy Impairment Score +7) est un score modifié du NIS qui évalue l'atteinte neuropathique. Il permet, en plus des domaines d'évaluation du NIS, une évaluation sensorielle et une évaluation des petites fibres nerveuses chez les patients atteints de polyneuropathie. Ce score comprend l'évaluation des domaines suivants : examen physique des membres inférieurs, des membres supérieurs et des nerfs crâniens pour évaluer la force/faiblesse motrice, mesures électrophysiologiques de la fonction des fibres nerveuses petites et grosses, tests sensitifs, pression artérielle posturale. Le score total est de 304 points : une augmentation du score correspond à une aggravation du handicap lié à la neuropathie. La différence minimale cliniquement pertinente est de 2 points.

score Norfolk-QoL-DN¹⁶, la variation du test de marche de 10 mètres¹⁷, la variation de l'IMC, la variation du score R-ODS¹⁸ et la variation du taux sérique de TTR.

Résultats

Les résultats sur ces critères de jugement exploratoires mais d'intérêt clinique sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Variable	Vutrisiran 25 mg Q3M (N = 76)
Variation du score mNIS+7	
Moyenne à l'inclusion dans la période d'extension (écart-type)	57,42 (39,59)
Variation moyenne au mois 18 dans la période d'extension (ET)	4,16 (1,92)
Variation du score Norfolk-QoL-DN	
Moyenne à l'inclusion dans la période d'extension (ET)	45,0 (25,6)
Variation moyenne au mois 18 dans la période d'extension (ET)	6,6 (2,2)
Variation du score 10 MWT	
Moyenne à l'inclusion dans la période d'extension (ET)	0,985 (0,453)
Variation moyenne au mois 18 dans la période d'extension (ET)	-0,082 (0,022)
Variation de l'IMC	
Moyenne à l'inclusion dans la période d'extension (ET)	1107,0 (218,0)
Variation moyenne au mois 18 dans la période d'extension (ET)	-14,2 (10,8)
Variation du score R-ODS	
Moyenne à l'inclusion dans la période d'extension (ET)	33,0 (11,9)
Variation moyenne au mois 18 dans la période d'extension (ET)	-2,8 (0,6)

Variation du taux sérique de TTR

Après 18 mois de traitement dans la période d'extension, la réduction médiane du taux de TTR par rapport à l'inclusion dans la période principale a été de 93,7 % dans le groupe vutrisiran 25 mg Q3M.

Pour rappel, cette réduction était de 84,67 % dans le groupe vutrisiran et de 80,60 % dans le groupe patisiran après 18 mois de traitement durant la période principale.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans la période d'extension de l'étude HELIOS-A via le questionnaire Norfolk-QoL-DN dont les résultats exploratoires sont présentés ci-dessus.

¹⁶ Le questionnaire Norfolk QOL-DN (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) évalue la qualité de vie des patients atteints de neuropathie. Il est corrélé aux stades de la polyneuropathie des patients atteints d'amylose hATTR. Le questionnaire évalue 35 éléments répartis dans 5 domaines : fonction physique/neuropathie des grosses fibres nerveuses (58 points), activités quotidiennes (20 points), symptômes (32 points), neuropathie des petites fibres nerveuses (16 points) et neuropathie autonome (12 points). Le score total est de 138 points : une augmentation du score est associée à une détérioration de la qualité de vie.

¹⁷ Le test 10-MWT est évaluation de la capacité ambulatoire et de la vitesse de marche. Une augmentation de la vitesse de marche par rapport à l'inclusion représente une amélioration, et une diminution par rapport à l'inclusion représente une aggravation. Une augmentation de 0,1 m/s est considérée comme une amélioration cliniquement significative.

¹⁸ Le questionnaire R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) évalue le handicap vécu par le patient. Il est composé d'une échelle pondérée linéairement de 24 éléments qui capture spécifiquement les limitations d'activité et de participation sociale chez les patients.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 14 décembre 2022)

L'analyse de la tolérance durant la période principale de traitement repose sur les 164 patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude, dont 155 patients ont été inclus dans la période d'extension (122 du groupe vutrisiran et 33 du groupe patisiran).

Au cours de la période principale de traitement, la durée médiane de traitement a été de 19,3 mois dans les groupes vutrisiran et patisiran. Parmi les 155 patients inclus dans la période d'extension, 118 patients ont été traités pendant au moins 18 mois et 5 patients pendant au moins 27 mois.

La majorité des patients (97,5 %) ont rapporté au moins un EI, avec une fréquence comparable entre le groupe vutrisiran et le groupe patisiran. Le pourcentage d'EI graves a été plus important dans le groupe patisiran (42,9 %) que dans le groupe vutrisiran (26,2 %). Dans le groupe vutrisiran, les EI les plus fréquents ont été les chutes (18,0 %), la douleur aux extrémités (14,8 %), la diarrhée (13,9 %), les oedèmes périphériques (13,1 %), les infections du tractus urinaire (13,1 %), l'arthralgie (10,7 %) et les vertiges (10,7 %). Une réduction du taux de vitamine A a concerné 6,6 % des patients.

Dans le groupe patisiran, les EI les plus fréquents ont été des réactions liées à la perfusion (23,8 %), des infections du tractus urinaire (19,0 %), la diarrhée (16,7 %), les chutes (14,3 %), la constipation (11,9 %) et les céphalées (11,9 %) et une réduction du taux de vitamine A (4,8 %). Dans le groupe patisiran, les EIG ont été des réactions liées à la perfusion (7,1 %), une cellulite au site de perfusion (7,1 %), une insuffisance cardiaque congestive (4,8 %), des infections du tractus urinaire (4,8 %) et des fractures du pied (4,8 %). Les EI graves considérés comme liés au patisiran ont été une réaction liée à la perfusion (3 patients), une cellulite au site de perfusion (2 patients) et une phlébite au site de perfusion (1 patient).

Le profil de tolérance était différent selon les groupes : il y avait davantage d'événements cardiaques dans le groupe vutrisiran (30,3 %), que dans le groupe patisiran (23,8 %), alors qu'il y avait davantage d'événements hépatiques dans le groupe patisiran (14,3 %) que dans le groupe vutrisiran (4,9 %).

3.3.2 Données issues de l'étude d'extension d'HELIOS-A

L'analyse de la tolérance durant la période d'extension repose sur les 149 patients ayant reçu au moins une dose de vutrisiran au cours de cette période (25 mg Q3M ou 50 mg Q6M¹⁹).

A la date de l'analyse (cut-off du 23 février 2024), un total de 137 patients (91,9 %) a rapporté au moins un événement indésirable (EI).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitement ont été la COVID-19 (28,9%), une infection des voies urinaires (15,4%), une chute (12,8%).

Un EI grave a été rapporté par 54 patients (36,2 %) traités par vutrisiran. Les EI graves rapportés dans le groupe vutrisiran 25 mg Q3M ont été une insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque aiguë (4 patients), une cellulite (3 patients), une fibrillation auriculaire, une insuffisance cardiaque congestive, une pneumonie, un accident vasculaire cérébral et une dyspnée (2 patients chacun).

Au total, 11 patients (7,4 %) ont rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du vutrisiran et à l'arrêt de la participation à l'étude dont arrêt cardiaque, mort subite et néoplasme endométrial dans le groupe vutrisiran 25 mg Q3M. Aucun n'a été considéré comme relié au traitement par l'investigateur.

¹⁹ Posologie hors AMM.

Douze patients (8,1 %) sont décédés au cours de la période d'extension dont 4 (5,3 %) patients dans le groupe vutrisiran 25 mg Q3M. En outre, 1 patient du groupe vutrisiran 25 mg Q3M est décédé après avoir arrêté sa participation à l'étude en raison de la survenue d'un EI grave (néoplasme endométrial).

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'AMVUTTRA (vutrisiran) (version 2.0 en date du 24/04/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – Conséquences cliniques du déficit en vitamine A, dont les symptômes différés – Réactions d'hypersensibilité
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Tolérance à long-terme (>2 ans) – Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère – Utilisation chez les femmes enceintes et effets sur la grossesse

3.3.4 Données issues des PSUR

D'après les données du PBRER couvrant la période du 13 juin 2023 au 12 juin 2024, l'exposition cumulée au vutrisiran a été estimée à 898 patients au cours des essais cliniques et à 3 346,5 patients-années depuis sa commercialisation (dont 2 521,5 patients-années durant la période du PBRER).

Au cours de cette période, aucune mesure de tolérance n'a été prise avec le vutrisiran. Un nouveau signal de tolérance a été identifié : manque d'efficacité. Ce signal a été réfuté et clôturé. Aucun signal n'était en cours d'évaluation à la date de ce PBRER.

3.3.5 Données issues du RCP

« Au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude HELIOS-A, les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par AMVUTTRA étaient des extrémités douloureuses (15 %) et des arthralgies (11 %). »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Un accès précoce post-AMM a été octroyé à AMVUTTRA (vutrisiran) le 9 décembre 2022 dans l'indication plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir le « traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles ». Le laboratoire a fourni le rapport final couvrant la période le 8 décembre 2022 au 8 mai 2024.

Durant la période cumulative de l'accès précoce (période du 8 décembre 2022 au 8 mai 2024), 214 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 199 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 153 patients (considérés comme des patients confirmés exposés), soit 76,9 % des patients inclus.

Parmi ces patients, 133 (66,8 %) ont eu un suivi à 3 mois, 82 (41,2 %) un suivi à 6 mois, 37 (18,6 %) un suivi à 9 mois et 3 (1,5 %) un suivi à 12 mois. Cinq patients (2,5 %) ont arrêté définitivement le traitement au cours de l'accès précoce.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les patients inclus durant la période cumulée de l'accès précoce avaient un âge médian de 68,0 ans (29 à 87), et 72,4 % étaient âgés d'au moins 60 ans. La majorité des patients était des hommes (67,3 %).

L'ancienneté du diagnostic de la maladie à partir de l'apparition des symptômes était en médiane de 5,2 ans (0,1 à 33,8). Le score médian de Karnofsky était 70 % (30 à 100). Environ 57 % des patients avaient une maladie en progression lors de la demande d'accès au traitement. La majorité des patients avaient un score I ou II de la classification PND (63,8 %) et un stade 1 de la classification FAP (53,3 %). A noter que 1,5 % des patients avaient un stade PND égal à 4 et 2 % un stade FAP égal à 3 alors que le vutrisiran est indiqué pour les patients ayant une polyneuropathie de stade 1 ou 2. Le score NIS médian était de 34,0 (2 à 80,5) lors de la demande d'accès au traitement et le score médian R-ODS était de 34 (6 à 46) lors de l'initiation du traitement.

Conditions d'utilisation du médicament

La durée médiane globale de suivi des patients confirmés exposés a été de 10,0 mois (1,7 à 13,6).

Sur les 199 patients inclus, 6 (6,0 %) avaient déjà été traités auparavant par vutrisiran dans le cadre de l'accès compassionnel avant d'être inclus dans l'accès précoce et 193 (97,0 %) étaient des patients naïfs de vutrisiran.

Tous les patients confirmés exposés ont reçu la dose recommandée à l'initiation du traitement (1 injection de 25 mg Q3M), et pour un patient la donnée était manquante.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le stade de la maladie via le score PND, le score NIS et le score R-ODS

- **Le score PND** s'est majoritairement stabilisé, pour 77,4 % des patients à 3 mois, 78,3 % des patients à 6 mois et pour 85,4 % des patients à 9 mois. Une détérioration a cependant été constatée chez 9,6 % des patients à 3 mois et à 6 mois et chez 4,9 % des patients à 9 mois
- **Le score NIS** : le nombre de patients avec un score NIS renseigné a été de 71,9 % à M3 et 52,9 % à M6 : la médiane de la variation absolue du score NIS a été de 0,0 au 3ème mois (-15,5 à 18,5) et de 1,0 au 6ème mois (-29,0 à 12,0), suggérant une stabilisation de l'invalidité au cours du suivi.
- **Le score R-ODS** : le nombre de patients avec un score R-ODS renseigné a été de 66,7 % à l'initiation, 56,9 % au suivi à M3 et 40,5 % au suivi à M6 : la variation médiane du score R-ODS score a été de 2,0 au 3ème mois (-7,0 à 18,0) et de 2,0 au 6ème mois (-13,0 à 12,0), suggérant une stabilisation du handicap au cours du suivi.

Profil de tolérance

Un total de 11 cas de pharmacovigilance reliés au vutrisiran, incluant 13 événements indésirables (EI), a été rapporté au cours de la période cumulée de l'accès précoce : 6 EI étaient des troubles généraux et anomalies au site d'administration (tels que gêne, événement indésirable, progression de la maladie et troubles de la démarche), 2 EI étaient des affections du système nerveux (dystasie et tremblement), 3 EI étaient des caractéristiques socio-environnementales (perte de l'indépendance dans les activités quotidiennes) et 2 EI étaient des actes médicaux et chirurgicaux (hospitalisation et traitement interrompu).

Deux EI ont conduit à une interruption temporaire du vutrisiran (hospitalisation et traitement interrompu) et 1 EI a conduit à un arrêt définitif de traitement. Seul un cas a été considéré comme grave : il s'agissait d'actes médicaux et chirurgicaux nécessitant une hospitalisation.

Aucun décès ou de mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté au cours de la période de l'accès précoce.

3.5 Modification du parcours de soins

AMVUTTRA (vutrisiran) s'administre par voie sous cutanée tous les 3 mois, avec la possibilité d'une administration par le patient lui-même. La spécialité VYNDAQEL (tafamidis) s'administre par voie orale quotidiennement, la spécialité ONPATTRO (patisiran) par voie IV toutes les trois semaines et la spécialité TEGSEDI (inotersen) par voie sous cutanée une fois par semaine.

L'administration du vutrisiran par voie sous cutanée trimestrielle permet une commodité d'emploi par rapport aux alternatives disponibles, notamment ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen), avec un impact attendu sur le parcours de soins, mais sans données fournies permettant de l'étayer.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
HELIOS-A	Période d'extension allant jusqu'à 42 mois pendant laquelle l'ensemble des patients ont reçu du vutrisiran 25 mg tous les 3 mois.	Octobre 2026

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire, chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie (ATTR-CM).

4. Discussion

Lors de son évaluation initiale, la Commission avait relevé :

- la démonstration de la supériorité du vutrisiran versus un groupe placebo externe issu de l'étude APOLLO (étude pivot du patisiran) en termes d'amélioration du score mNIS+7, ainsi que sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés, dans une étude de phase III, HELIOS-A, réalisée en ouvert,
- les différences concernant certaines caractéristiques des patients entre les groupes vutrisiran et placebo externe et de l'absence de randomisation entre ces 2 groupes ne permettant pas d'assurer la comparabilité des groupes,
- la démonstration de la non-infériorité du vutrisiran versus patisiran, uniquement sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé biologique, dans l'étude ouverte de phase III HELIOS-A, ne permettant pas de valoriser le vutrisiran par rapport au patisiran,
- la méthodologie de l'étude HELIOS-A qui apparaît de ce fait peu robuste, ce qui atténue la portée de ses résultats,

- l'administration du vutrisiran par voie sous cutanée trimestrielle permettant une commodité d'emploi par rapport aux alternatives disponibles, avec un impact attendu sur le parcours de soins mais sans données fournies permettant de l'étayer,
- le profil de tolérance du vutrisiran qui apparaît favorable avec un recul limité à 18 mois de traitement.

La CT avait considéré que la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus ONPATTRO (patisiran).

Les données à l'appui de cette réévaluation sont les résultats de la phase d'extension en ouvert avec un suivi de 18 mois de l'étude de phase III HELIOS-A, ainsi que le rapport final de l'accès précoce dans une indication restreinte aux situations d'impossibilité d'administration des traitements disponibles.

Concernant l'étude d'extension d'HELIOS-A, 149 patients ont été inclus dans cette étude. Dans l'ensemble de l'étude HELIOS-A, la durée médiane d'exposition au vutrisiran a été de 48,6 mois (1,7 à 57,8 mois) dans le groupe vutrisiran/vutrisiran et de 28,4 mois (2,7 à 38,9 mois) dans le groupe patisiran/vutrisiran. Globalement, la durée médiane d'exposition au vutrisiran a été 44,3 mois (1,7 à 57,8 mois) dans la population traitée par le vutrisiran.

Les critères évalués dans la période d'extension suggèrent majoritairement une dégradation (représentant cliniquement un faible impact) des patients traités par vutrisiran sur les moyennes du score mmNIS+7, (+4,16 points), du score Norfolk-QoL-DN (+6,6 points), du test de marche de 10 mètres (-0,082) et du score R-ODS (-2,8) ; après 18 mois dans la période d'extension. Il a été observé une diminution moyenne du taux de TTR sérique par rapport à la période principale.

Le profil de tolérance avec un recul plus long est principalement marqué par des infections, des chutes et des névralgies ; de plus, 12 décès ont été rapportés pendant la période de suivi, ces décès n'ont pas été considérés comme reliés au traitement.

Concernant les données de suivi du PUT-RD dans le cadre de l'accès précoce, ayant inclus des patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles, les évaluations du score PND, du score NIS et du score R-ODS, semblent montrer une stabilisation de la pathologie chez les patients après un suivi court de 6 mois. Les médianes sont en faveur de la stabilisation de l'atteinte, mais les écarts indiquent une grande variabilité interindividuelle suggérant une variabilité importante dans la réponse clinique. Il est à noter que sur les 199 patients inclus dans l'accès précoce, 6 (6,0 %) avaient déjà été traités auparavant par vutrisiran dans le cadre de l'accès compassionnel avant d'être inclus dans l'accès précoce et 193 (97,0 %) étaient des patients naïfs de vutrisiran, sans information recueillie sur le type de traitement précédemment administré et le motif justifiant le fait qu'il n'était pas possible d'administrer les autres traitements disponibles, conformément au libellé de l'indication.

Le profil de tolérance était principalement marqué par des réactions au site d'injection. Aucun décès n'a été rapporté pendant la période de suivi de l'accès précoce.

Les données à l'appui de cette réévaluation, uniquement exploratoires et non comparatives, n'apportent pas d'informations supplémentaires par rapport à l'évaluation initiale quant à la quantité d'effet du vutrisiran, y compris en termes de qualité de vie, ou de tolérance ou d'impact sur l'organisation des soins de la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) versus les alternatives disponibles.

AMVUTTRA (vutrisiran) a désormais l'AMM chez les patients souffrant d'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie, son évaluation par la CT dans cette indication fait l'objet d'un avis séparé.

Compte tenu de l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'AMVUTTRA (vutrisiran) sur la morbi-mortalité. Néanmoins les données initiales suggéraient un impact favorable sur la qualité de vie du vutrisiran par rapport au groupe placebo externe via l'auto-questionnaire NORFOLK QOF DN. Un impact sur

l'organisation des soins et sur le parcours de soins et de vie est attendu compte tenu du mode d'administration d'AMVUTTRA (vutrisiran) par voie sous-cutanée tous les 3 mois.

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 hATTR avec polyneuropathie nécessitent une prise en charge spécialisée avec un suivi régulier par une équipe pluridisciplinaire (comportant notamment un neurologue, un cardiologue et un généticien). La décision et le choix du traitement doivent être pris en coordination avec les centres de compétences/références des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS.

ONPATTRO (patisiran) est le traitement de 1ère intention, pour la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

Les nouvelles données cliniques fournies issues de la phase d'extension en ouvert de l'étude HELIOS-A avec 18 mois de suivi et les données parcellaires du suivi des patients traités dans le cadre de l'accès précoce n'ont pas démontré de bénéfice supplémentaire de la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) par rapport à ONPATTRO (patisiran), justifiant le maintien de sa place en seconde intention pour la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

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 pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- les spécialités ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen), WAINZUA (éplontersen) (non disponible) et VYNDAQEL (tafamidis) chez les patients avec une polyneuropathie symptomatique de stade 1,
- les spécialités ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen) et WAINZUA (éplontersen) (non disponible), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'amylose à transthyrétine héréditaire avec polyneuropathie de stades 1 ou 2 est une maladie grave, rare, invalidante et d'évolution fatale,
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ➔ La spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) reste un traitement de seconde intention, après la spécialité ONPATTRO (patisiran) qui est le traitement de 1ère intention, pour la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 (cf. 4.2)

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical identifié de disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces, bien tolérées et favorisant l'observance,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - des données initiales (étude HELIOS-A) et des nouvelles données de suivi n'ayant pas démontré d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ; mais suggérant un impact favorable attendu sur la qualité de vie du vutrisiran par rapport au groupe placebo externe via l'auto-questionnaire NORFOLK QOF DN qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé de l'étude HELIOS-A, le caractère ouvert de l'étude atténuant toutefois la portée de ce résultat,
 - d'un impact attendu sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins et de vie, par rapport aux alternatives disponibles, ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen), WAINZUA (éplontersen) et VYNDAQEL (tafamidis), compte tenu du mode d'administration d'AMVUTTRA (vutrisiran) par voie sous-cutanée tous les 3 mois,

AMVUTTRA (vutrisiran) est 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 AMVUTTRA (vutrisiran) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'AMVUTTRA (vutrisiran) 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 : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'évaluation initiale du vutrisiran ayant démontré sa non-infériorité versus le patisiran sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé biologique, sans évaluation de sa supériorité ; la quantité d'effet du vutrisiran reposant sur la démonstration d'une supériorité versus un groupe placebo externe sur le critère de la variation moyenne du score mNIS+7 après 18 mois de traitement, dans une étude ouverte,
- des nouvelles données reposant sur des résultats uniquement exploratoires issus de la période d'extension en ouvert de l'étude HELIOS-A avec 18 mois de suivi, ainsi que des données observationnelles parcellaires issues du suivi des patients traités dans le cadre de l'accès précoce qui ne sont pas susceptibles de modifier la précédente évaluation,
- de l'administration du vutrisiran par voie sous cutanée trimestrielle permettant une commodité d'emploi par rapport aux alternatives disponibles, avec un impact attendu sur le parcours de soins mais sans données fournies permettant de l'étayer,
- du profil de tolérance du vutrisiran qui apparait favorable avec 18 mois supplémentaires de suivi dans la période d'extension en ouvert de l'étude HELIOS-A et l'absence de nouveau signal identifié avec cette molécule,

la Commission considère qu'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.

5.5 Population cible

La population cible d'AMVUTTRA (vutrisiran) correspond aux patients adultes atteints l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

Dans son précédent avis de 2022, la commission avait estimé la population cible à 500 patients.

D'après une étude rétrospective réalisée par le laboratoire à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) entre 2011 et 2023, en date du 30 avril 2025 et dont l'objectif était de décrire l'épidémiologie, les caractéristiques des patients, le fardeau de la maladie, les résultats cliniques d'intérêt et les schémas de traitement en France chez les patients atteints d'ATTR, au 1er janvier 2024, la prévalence des patients traités pour hATTR avec polyneuropathie a été estimée à 713 patients. Au cours de la période 2018-2023, 606 nouveaux patients traités pour hATTR avec polyneuropathie ont été identifiés avec en 2018 : 101 patients, en 2019 : 129 patients, en 2020 : 114 patients, en 2021 : 118 patients, en 2022 : 88 patients, en 2023 : 56 patients.

La population cible prévalente serait d'environ 715 patients (borne inférieure).

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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