

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

vutrisiran

AMVUTTRA 25 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Inscription : extension du périmètre de
remboursement

Adopté par la Commission de la transparence le 4 mars 2026

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « Traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les 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). En l'absence de comparaison directe possible lors du développement clinique du vutrisiran 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), AMVUTTRA (vutrisiran) ne peut être hiérarchisé par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents. Cependant, compte tenu du bénéfice attendu du vutrisiran sur la réduction de la mortalité toutes causes et des événements cardiovasculaires récurrents, ainsi que des modalités d'administration par voie sous cutanée tous les 3 mois avec une auto-injection possible par le patient, AMVUTTRA (vutrisiran) peut être positionné en 1^{ère} intention, au même titre que VYNDALIN (tafamidis).
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de la démonstration d'une supériorité du vutrisiran par rapport au placebo dans une étude de phase III (étude HELIOS-B), en double aveugle, sur :

	• le critère de jugement principal composite qui comprenait la mortalité toutes causes et les événements cardiovasculaires récurrents, évalués à 30 mois, avec un HR de 0,718 dans la population totale ($p=0,0118$), • et les critères de jugement secondaires cliniquement pertinents comprenant le 6 MWT, la mortalité toutes causes, l'évolution de l'insuffisance cardiaque, et notamment la qualité de vie par le score KCCQ-OS, – des limites méthodologiques de l'étude HELIOS-B, avec notamment des amendements tardifs modifiant l'analyse du critère de jugement principal composite, qui affaiblissent la qualité de la démonstration, – de l'absence d'étude clinique comparative versus les alternatives disponibles, en raison du développement concomitant du vutrisiran et de ses comparateurs cliniquement pertinents, – du profil de tolérance du vutrisiran, qui semble favorable, avec un recul limité à 42 mois, la Commission considère qu'AMVUTTRA (vutrisiran) 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 expansion 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	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude HELIOS-B versus placebo	10
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données issues de l'étude HELIOS-B	14
3.3.2 Données issues du PGR	14
3.4 Modification du parcours de soins	15
3.5 Programme d'études	15
4. Discussion	16
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	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM). »
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 transthyrétine héréditaire ou de type sauvage chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie. PGR
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) • Médicament de prescription initiale annuelle réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : cardiologues et neurologues • Renouvellement non restreint – Statut particulier • Médicament orphelin (15/05/2025)
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. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre médicament du système nerveux.
Mécanisme d'action	Le vutrisiran est un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, stabilisé chimiquement, qui cible spécifiquement les ARN messagers (ARNm) mutés et/ou sauvage du gène de la transthyrétine (TTR) et qui est lié de manière covalente à un ligand contenant trois résidus de N acétylgalactosamine (GalNAc) permettant de délivrer le pARNi aux hépatocytes.

	Grâce à un processus naturel appelé interférence par ARN (ARNi), le vutrisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm du gène TTR dans le foie, ce qui entraîne une diminution des taux sériques de protéine TTR mutée et sauvage.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, AMVUTTRA (vutrisiran) est pris en charge uniquement en Allemagne dans l'indication de l'AMM. – Aux Etats-Unis, AMUVTTTRA (vutrisiran) a obtenu une AMM le 20 mars 2025 dans une indication superposable.
Autres indications de l'AMM	AMVUTTRA (vutrisiran) est également indiqué dans le « traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. »
Rappel des évaluations précédentes	Refus d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 20 février 2025 ¹ dans l'indication « Traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie progresse malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 18 février 2026. • Date d'adoption : 4 mars 2026. – Contribution de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

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.

¹ Avis du Collège de la HAS – AMVUTTRA (vutrisiran) – 20 février 2025

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.

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

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

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

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

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.

¹³ Association française contre l'amylose. Mieux connaître les amyloses [Internet]. 2020. Disponible sur : https://amylose.asso.fr/wp-content/uploads/2020/11/LivretMieuxConnaitreLamylose_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.

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

Dans les deux formes d'amyloses à TTR, le dépôt de fibrilles amyloïdes au niveau cardiaque entraîne un épaississement et une réduction de l'élasticité du myocarde. Cette atteinte cardiaque conditionne le pronostic vital du patient.^{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 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 l'association 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. Il n'existe à ce jour aucune donnée épidémiologique de l'ATTR spécifique permettant d'estimer la prévalence de la forme cardiaque²⁵. Cependant, d'après les résultats mis à jour en 2023 de l'étude observationnelle française ePACT (étude de la Prévalence de l'Amylose Cardiaque à Transthyréline),

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/jesuissoinant/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.ahajour-nals.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.

²³ Kharoubi M, Bézard M, Galat A, Le Bras F, Pouillot E, Molinier-Frenkel V, et al. History of extracardiac/cardiac events in cardiac amyloidosis: prevalence and time from initial onset to diagnosis. *ESC Heart Fail*. déc 2021;8(6):5501-12.

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

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.²⁶

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie thérapeutique de l'amylose cardiaque à transthyrétine repose sur des traitements symptomatiques conventionnels de l'insuffisance cardiaque^{27,28} 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 ciblés²⁹ :

- **Suppression de la transthyrétine 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.

Depuis le 17 mai 2024, la spécialité ONPATTRO (patisiran) fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnel 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 »³⁰.

- **Stabilisation de la transthyrétine**

Le tafamidis (VYNDAQEL 61 mg) et l'acoramidis (BEYONTTRA) ont l'AMM dans l'amylose à transthyrétine de type sauvage et héréditaire chez les patients adultes avec une cardiomyopathie (ATTR-CM).

En l'absence de données comparatives versus le tafamidis et compte tenu des limites méthodologiques de l'étude de phase III versus placebo qui 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, BEYONTTRA (acoramidis) ne peut être positionné dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie.

- **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.

²⁶ 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.

²⁷ Rapezzi C, Quarta CC et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010, 7:398–408.

²⁸ [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>

²⁹ 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

³⁰ <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>

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
Stabilisateurs de la TTR				
VYNDAQEL 61 mg (tafamidis) Pfizer	Traitement de l'amylose à transthyré- tine 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 straté- gie thérapeutique
BEYONTTRA (acoramidis) Bayer	Traitement de l'amylose à transthyré- tine de type sauvage ou héréditaire chez des patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).	05/11/2025	Modéré (ISP non)	ASMR V dans la straté- gie thérapeutique

A noter que VYNDAQEL (tafamidis) qui a obtenu une AMM le 17 février 2020, et BEYONTTRA (aco-
ramidis) qui a obtenu son AMM le 10 février 2025, n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de
l'étude d'AMVUTTRA (vutrisiran) (date de début d'inclusion : 26 novembre 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 transthyré-tine de type sauvage ou héré-
ditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie évolue
malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier³¹.

➔ Traitements non-médicamenteux

La greffe de foie est une option qui peut être proposée aux patients jeunes atteints d'amylose hérédi-
taire 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.

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, bien
tolérées et favorisant l'observance.

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'AMVUTTRA (vutrisiran) repose sur une étude clinique de phase III HELIOS-B, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 655 patients atteints d'ATTR-CM héréditaire ou sauvage et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du vutrisiran sur des critères de morbi-mortalité. Il s'agit des mêmes données cliniques que celles précédemment évaluées par la Commission dans le cadre de l'accès précoce post-AMM sollicité dans l'indication chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie évolue malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude HELIOS-B versus placebo

Objectif et schéma de l'étude

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

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

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

Traitements reçus

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

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

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

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

Population de l'étude

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

³² Dont 4 centres en France.

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

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

A l'inclusion dans l'étude, au sein de la population totale, l'âge moyen (ET) était de 75,4 (6,7) ans. La majorité des patients étaient de sexe masculin (92,5%) et avaient une amylose TTR de type sauvage (88,4%). L'ancienneté du diagnostic était en moyenne de 1,43 ans (de 0,0 à 11,1 ans). L'âge moyen des patients au moment de l'apparition des symptômes était de 73,3 ans (de 35 à 85 ans). La plupart (77,7%) présentaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II et un stade 1 (66,8%) ou un stade 2 (28,6%) d'ATTR.

Les patients inclus étaient naïfs de tafamidis (n= 395) ou traités par tafamidis à l'inclusion qui était maintenu tout au long de l'étude (bithérapie) (n=260). Les patients sous tafamidis étaient traités par ce médicament depuis environ 11 mois. Environ 3 % des patients étaient traités par inhibiteurs du SGLT2 à l'inclusion dans l'étude.

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

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

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

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

Des amendements au protocole ont été ajoutés, notamment l'amendement 5 en février 2024 suite auquel l'analyse des critères de jugement a été modifiée pour inclure l'analyse du critère de jugement principal dans deux populations : une analyse portant sur la population totale (analyse initialement planifiée) et l'autre analyse sur le sous-groupe en monothérapie, en utilisant une procédure de Hochberg tronqué.

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

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

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

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant la mortalité toutes causes et les événements cardiovasculaires récurrents (hospitalisations pour cause cardiovasculaire et visites en urgence pour insuffisance cardiaque sans hospitalisation) après 33 à 36 mois de traitement. Ce critère de jugement était évalué dans la population totale et le sous-groupe de patients en monothérapie (vutrisiran seul) selon une procédure pré-spécifiée mais après amendement (en février 2024) de gestion du risque alpha liée à la multiplicité des tests.

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

- Variation du test de la marche 6 min (6-MWT) à 30 mois
- Variation du score global au questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-OS)³³ à 30 mois
- Mortalité toutes causes confondues jusqu'à 42 mois
- Evolution du stade de la classe NYHA³⁴ de l'insuffisance cardiaque à 30 mois

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

Résultats sur le critère de jugement principal

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

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

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

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

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

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal – Etude HELIOS-B

N	Population totale		Sous-groupe en monothérapie	
	Placebo N=328	Vutrisiran N=326	Placebo N=199	Vutrisiran N=196
Nombre d'évènements	332	251	211	155
Mortalité toutes causes	69	51	46	36
Evènements CV récurrents	263	200	165	119
Hospitalisations CV	229	178	144	101
Visite en urgence pour insuffisance cardiaque sans hospitalisation	34	22	21	18
Durée totale du suivi (mois)	841,7	864,3	489,4	495,6
Patients avec au moins un évènement, (%)	159 (48,5)	125 (38,3)	105 (52,8)	76 (38,8)
Mortalité toutes causes	69 (21,0)	51 (15,6)	46 (23,1)	36 (18,4)
Evènements CV récurrents	133 (40,5)	112 (34,4)	87 (43,7)	66 (33,7)
HR (vutrisiran versus placebo)	0,718		0,672	
IC95%	(0,555 ; 0,929)		(0,487 ; 0,929)	
P value	0,0118		0,0162	

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

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

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

Variation du score global du KCCQ-OS à 30 mois

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

Mortalité toutes causes confondues jusqu'à 42 mois

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

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

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

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude HELIOS-B en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé, à l'aide du questionnaire KCCQ-OS (cf. ci-dessus).

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude HELIOS-B

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

La majorité des patients ont rapporté au moins un EI au cours de la période en double aveugle, avec 98,8 % des patients du groupe vutrisiran et 98,5 % des patients du groupe placebo. La plupart des EI ont été d'intensité légère ou modérée. Les EI ont été graves pour 61,7 % des patients du groupe vutrisiran, et pour 67,1 % des patients du groupe placebo. Les EI ayant entraîné un arrêt du traitement ont été rapportés respectivement chez 3,1 % et 4 % des patients du groupe vutrisiran et placebo. Des EI ont entraîné le décès chez respectivement 15 % (n=49) et chez 19,2 % (n=63) des patients du groupe vutrisiran et placebo ; 18 patients (2,8%) sont décédés après être sortis d'étude pendant la période double aveugle : 6 patients (1,8%) dans le groupe vutrisiran et 12 patients (3,7%) dans le groupe placebo.

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

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

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

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

3.3.2 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'AMVUTTRA (vutrisiran) (version 2.0 en date du 23/04/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	– Conséquences cliniques du déficit en vitamine A, dont les symptômes différés – Réactions d'hypersensibilité
Informations manquantes	– Tolérance à long-terme (>2 ans) – Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère

3.4 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. Les spécialités BEYONTTRA (acoramidis) et VYNDAQEL (tafamidis) s'administrent par voie orale quotidiennement.

L'administration du vutrisiran par voie sous cutanée trimestrielle permet une commodité d'emploi avec un impact attendu sur le parcours de soins, mais sans données fournies permettant de l'étayer.

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
HELIOS-B	Période d'extension de 2 ans supplémentaires pendant laquelle l'ensemble des patients reçoivent du vutrisiran 25 mg tous les 3 mois	Décembre 2026
MyocardON	Etude longitudinale, prospective, non interventionnelle, dans 8 centres en France, portant sur 20 patients naïfs atteints d'hATTR à phénotypes mixtes, traités par patisirane ou vutrisiran, afin d'évaluer sur 2 ans, par imagerie multimodalité, l'évolution du phénotype cardiaque (variation du T1 en IRM cardiaque entre M0 et M24).	Q1 2027
Série de cas patients	Etude rétrospective, dans 10 centres en France, afin d'évaluer l'évolution des paramètres cardiaques (fonctionnels, biologiques et d'imagerie) chez des patients hATTR ayant switché ou ajouté un traitement ARNi (patisiran ou vutrisiran) à une monothérapie par tafamidis.	Janvier 2026
Registre HEAR (NCT05101304)	Etude observationnelle, prospective et rétrospective, multicentrique, initiée par des praticiens, afin d'améliorer le diagnostic, la compréhension et la prise en charge de l'amylose cardiaque.	A partir de 2030
Registre ConTTri-bute	Etude observationnelle, prospective, internationale et multicentrique, visant à documenter l'évolution de la maladie et les résultats cliniques à long terme chez des patients hATTR ou wtATTR.	Septembre 2030
Registre hATTR	Etude observationnelle, rétrospective et prospective, nationale (20 centres en France), menée chez des patients atteints d'hATTR, afin de décrire leur profil, l'évolution de la maladie, les parcours de soins, les dynamiques thérapeutiques, les issues cliniques, la mortalité et la tolérance aux traitements.	Décembre 2026
Etude SNDS	Etude observationnelle rétrospective, fondée sur les données médico-administratives du SNDS, visant à décrire l'épidémiologie, les caractéristiques des patients, le poids de la maladie, les parcours de soins et les issues cliniques de l'amylose ATTR en France. L'analyse porte sur 11 208 patients hATTR/ATTRwt CM et 1 119 patients hATTR PN.	Aout 2026

→ Dans d'autres indications

Une étude d'extension de l'étude de phase III HELIOS-A est en cours 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.

4. Discussion

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

Les patients inclus étaient hétérogènes avec des patients naïfs de tafamidis (sous-groupe monothérapie, n= 395/655) ou traités par tafamidis à l'inclusion qui était maintenu tout au long de l'étude (sous-groupe bithérapie, n=260/655).

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

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

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

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

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

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

Il convient cependant de noter que l'analyse des critères de jugement a été modifiée pour inclure l'analyse du critère de jugement principal dans deux populations : une analyse portant sur la population totale (analyse initialement planifiée) et l'autre analyse sur le sous-groupe en monothérapie, survenu plus de 30 mois après le début des inclusions.

L'analyse de la mortalité toute cause semble montrer un effet retardé sur la survie globale, avec également une surmortalité possible dans le sous-groupe en monothérapie.

De nombreuses données manquantes sur les critères de jugement secondaires, qui peuvent impacter l'estimation de ces critères.

Le recul d'utilisation chez les patients atteints d'ATTR-CM héréditaire ou sauvage est limité à 42 mois. Le profil de tolérance était principalement marqué par une insuffisance cardiaque, respectivement chez 31 % et 39 % des patients du groupe vutrisiran et placebo, une fibrillation auriculaire chez 21,2 % et 20,7 % des patients, des épisodes de goutte chez 14,7 % et 15,5 % des patients, une dyspnée chez 13,2 % et 15,5 % des patients, des chutes chez 12,9 % et 21 % des patients.

Compte tenu d'un développement concomitant avec les comparateurs cliniquement pertinent, l'étude clinique versus placebo est acceptable.

Compte tenu de l'absence de comparaison directe du vutrisiran 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 de l'absence de comparaison indirecte disponible, AMVUTTRA (vutrisiran) ne peut être hiérarchisé par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

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).

En l'absence de comparaison directe possible lors du développement clinique du vutrisiran 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), AMVUTTRA (vutrisiran) ne peut être hiérarchisé par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents. Cependant, compte tenu du bénéfice attendu du vutrisiran sur la réduction de la mortalité toutes causes et des événements cardiovasculaires récurrents, ainsi que des modalités d'administration par voie sous cutanée tous les 3 mois avec une auto-injection possible par le patient, AMVUTTRA (vutrisiran) peut être positionné en 1ère intention, au même titre que VYNDAQEL (tafamidis).

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 VYNDAQEL (tafamidis) et BEYONTTRA (acoramidis).

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 à visée préventive de la formation de nouveaux dépôts amyloïdes.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- Il existe des alternatives thérapeutiques, toutefois le traitement par AMVUTTRA (vutrisiran) ne peut être hiérarchisé par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents ; cependant AMVUTTRA (vutrisiran) pourrait être utilisé en 1^{ère} intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact supplémentaire démontré versus placebo sur la morbi-mortalité (mortalité toutes causes confondues et événements CV récurrents) et sur la qualité de vie sur la base des résultats de l'étude HELIOS-B ; mais sans impact supplémentaire démontré à ce jour par rapport aux alternatives disponibles, en l'absence de donnée comparative versus un comparateur cliniquement pertinent en raison du développement concomitant,
 - d'un impact attendu sur l'organisation des soins ou le parcours de vie pour le patient, compte tenu des modalités d'administration par injection sous cutanée tous les 3 mois, avec possible auto-administration par le patient, par rapport aux alternatives disponibles VYNDALIN (tafamidis) et BEYONTTRA (acoramidis).

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) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à 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 la démonstration d'une supériorité du vutrisiran par rapport au placebo dans une étude de phase III (étude HELIOS-B), en double aveugle, sur :
 - le critère de jugement principal composite qui comprenait la mortalité toutes causes et les événements cardiovasculaires récurrents, évalués à 30 mois, avec un HR de 0,718 dans la population totale ($p=0,0118$),
 - et les critères de jugement secondaires cliniquement pertinents comprenant le 6 MWT, la mortalité toutes causes, l'évolution de l'insuffisance cardiaque, et notamment la qualité de vie par le score KCCQ-OS,
- des limites méthodologiques de l'étude HELIOS-B, avec notamment des amendements tardifs modifiant l'analyse du critère de jugement principal composite, qui affaiblissent la qualité de la démonstration,

- de l'absence d'étude clinique comparative versus les alternatives disponibles, en raison du développement concomitant du vutrisiran et de ses comparateurs cliniquement pertinents,
- du profil de tolérance du vutrisiran, qui semble favorable, avec un recul limité à 42 mois,

la Commission considère qu'AMVUTTRA (vutrisiran) 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 d'AMVUTTRA (vutrisiran) 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) d'indication identique 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.

La population cible de BEYONTTTRA (acoramidis) d'indication identique est estimée entre 10 500 et 12 500 patients dans l'avis de la Commission en date du 5 novembre 2025. On ne dispose pas de donnée susceptible de modifier cette estimation.

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

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.