

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
17 avril 2019

*Date d'examen par la Commission : 9 janvier 2019*

*L'avis adopté le 23 janvier 2019 a fait l'objet d'observations écrites examinées le 27 février 2019. Ces observations ont fait l'objet d'une nouvelle adoption le 20 mars 2019 et de nouvelles observations écrites ont été examinées le 17 avril 2019.*

***inotersen***

### **TEGSEDI 284 mg, solution injectable en seringue préremplie** **B/4 (CIP : 34009 301 548 4 7)**

Laboratoire AKCEA THERAPEUTICS FRANCE

Code ATC	<b>Code ATC non attribué</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« TEGSEDI est indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR). »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration dans une étude de phase III de la supériorité d'inotersen par rapport au placebo, chez des patients ayant une amylose héréditaire à transthyrétine, avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2,</li> <li>- la variation du score mNIS+7 (critère de jugement principal) portant sur l'invalidité de la neuropathie, avec une amélioration ou stabilité de ce score pour 31/106 (29,2 %) des patients dans le groupe inotersen contre 10/59 (16,9 %) dans le groupe placebo, ce qui est considéré comme cliniquement pertinent,</li> <li>- l'impact modeste démontré sur la qualité de vie des patients avec l'autoquestionnaire NORFOLK-QoL-DN utilisé comme co-critère de jugement principal,</li> <li>- le profil de tolérance à court terme marqué par un risque de thrombopénie potentiellement fatale (1 décès dans l'étude), dont le mécanisme d'action est insuffisamment expliqué, ainsi que par un risque de glomérulonéphrite,</li> <li>- le besoin médical très partiellement couvert dans la polyneuropathie de stade I, et le besoin médical non couvert dans la polyneuropathie de stade II,</li> </ul> <p>la Commission considère que TEGSEDI (inotersen) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la stratégie thérapeutique (à l'exclusion d'ONPATTRO) des patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 dans l'amylose héréditaire à transthyrétine.</p>
ISP	TEGSEDI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de son efficacité démontrée sur une échelle d'invalidité de la polyneuropathie avec une moindre dégradation de celle-ci par rapport au placebo à 66 semaines,</li> <li>- de son impact démontré sur la qualité de vie,</li> <li>- mais au regard de son profil de tolérance marqué par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un risque de thrombopénies pouvant être graves voire fatales (1 décès dans l'étude clinique), dont le mécanisme d'action est insuffisamment expliqué.</li> <li>- un risque de glomérulonéphrite nécessitant une surveillance de la fonction rénale.</li> <li>- et de l'existence d'une alternative (ONPATTRO) au profil de tolérance différent et considéré comme plus favorable à court terme (réactions au site à l'injection),</li> </ul> </li> </ul> <p>La Commission considère que TEGSEDI est un traitement de deuxième intention, chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO, dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.</p> <p>La Commission rappelle qu'un suivi régulier de la numération plaquettaire et de la fonction rénale sont nécessaires.</p> <p>La Commission regrette l'absence de donnée robuste étayant l'efficacité de TEGSEDI sur l'amélioration de la fonction cardiaque ainsi que l'absence de donnée, à ce stade, sur la mortalité alors que ces critères de jugement sont pertinents dans cette maladie dont l'espérance de vie est fortement diminuée.</p> <p>Par ailleurs, la Commission précise que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues à court terme. Des études de suivi en cours, demandées dans le cadre de l'AMM, pourront permettre de mieux appréhender le profil de tolérance.</p>
Recommandations	<p>Demande de données :</p> <p>La Commission souhaite être tenue informée des résultats des études de suivi demandées dans le cadre de l'AMM.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 06/07/2018 L'AMM est accompagnée d'un PGR (cf. chapitre 08.2 Tolérance)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste 1 Statut de médicament orphelin octroyé le 26 mars 2014. ATU de cohorte accordée le 21 juin 2018. En date du 11 février 2019, 6 patients ont été inclus. Médicament à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	CODE ATC non attribué

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de TEGSEDI (inotersen) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. TEGSEDI en injection sous-cutanée hebdomadaire a obtenu le statut de médicament orphelin dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR).

En l'absence de maladie, la protéine transthyrétine est un tétramère stable et soluble qui assure le transport de la thyroxine et du rétinol. L'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR) est une maladie rare dans laquelle des mutations du gène codant la transthyrétine provoquent une instabilité de cette protéine. Cette instabilité a pour conséquence sa dissociation en monomères, la formation d'agrégats toxiques et insolubles de fibrilles qui se déposent entre les cellules et les tissus de différents organes et entraîne leur dysfonctionnement, notamment au niveau du cœur, de l'œil et des reins.

Le mécanisme d'action de TEGSEDI (inotersen), oligonucléotide antisens, repose sur sa liaison au brin d'ARN codant la transthyrétine, ce qui bloquerait la synthèse de la protéine anormale et donc éviterait la formation de nouveaux dépôts d'amylose.

En date du 11 février 2019, 6 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

**« TEGSEDI est indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR). »**

## 04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée est de 284 mg d'inotersen en injection sous-cutanée. Les injections doivent être réalisées une fois par semaine. Pour assurer la régularité du traitement, les patients doivent être informés qu'ils recevront l'injection le même jour chaque semaine.

### Ajustement posologique en cas de diminution du taux de plaquettes

L'inotersen est associé à des diminutions du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner une thrombopénie. La posologie doit être ajustée en fonction des valeurs de la numération plaquetttaire comme suit :

Taux de plaquettes ( $\times 10^9/L$ )	Fréquence des contrôles	Posologie
> 100	Toutes les 2 semaines	Poursuivre l'administration une fois par semaine.
≥ 75 à < 100*	Chaque semaine	La fréquence d'administration doit être réduite à 284 mg toutes les 2 semaines.
< 75*	Deux fois par semaine jusqu'à 3 valeurs successives supérieures à 75 puis contrôle une fois par semaine.	L'administration doit être suspendue jusqu'à ce que 3 valeurs successives soient > 100. À la reprise du traitement, la fréquence d'administration doit être réduite à 284 mg toutes les 2 semaines.
< 50†‡	Deux fois par semaine jusqu'à 3 valeurs successives supérieures à 75 puis contrôle une fois par semaine. Envisager des contrôles plus fréquents en cas de présence de facteurs de risque de saignements supplémentaires.	L'administration doit être suspendue jusqu'à ce que 3 valeurs successives soient > 100. À la reprise du traitement, la fréquence d'administration doit être réduite à 284 mg toutes les 2 semaines. Envisager une corticothérapie en cas de présence de facteurs de risque de saignements supplémentaires.
< 25†	Une fois par jour jusqu'à ce que deux valeurs successives soient supérieures à 25. Puis contrôle deux fois par semaine jusqu'à 3 valeurs successives supérieures à 75. Puis contrôle une fois par semaine jusqu'à la stabilisation.	Le traitement doit être arrêté. Corticoïdes recommandés.

\* Si l'analyse suivante confirme le résultat de l'analyse initiale, la fréquence des contrôles et la posologie doivent être ajustées comme il est recommandé dans le tableau.

‡ Les facteurs de risque de saignements supplémentaires sont : âge > 60 ans, administration de médicaments anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires et/ou antécédents d'épisodes d'hémorragie majeure.

† Sauf en cas de contre-indication des corticoïdes, il est fortement recommandé que le patient reçoive un traitement par glucocorticoïdes pour inverser la diminution des plaquettes. Le traitement par l'inotersen ne doit pas être repris chez les patients qui arrêtent le traitement en raison d'un taux de plaquettes inférieur à  $25 \times 10^9/L$ .

### Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une injection d'inotersen, l'injection suivante devra être administrée dès que possible, sauf si la prochaine injection est planifiée dans les deux jours ; dans ce cas, l'injection oubliée devra être omise et la prochaine injection administrée au moment prévu.

### Populations particulières

#### Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). L'inotersen ne doit pas être utilisé chez les patients

ayant un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU)  $\geq 113$  mg/mmol (1 g/g) ou un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.3).

Du fait du risque de glomérulonéphrite et de diminution possible de la fonction rénale, le RPCU et le DFGe doivent être surveillés pendant le traitement par l'inotersen (voir rubrique 4.4). En cas de glomérulonéphrite aiguë confirmée, l'arrêt définitif du traitement doit être envisagé.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

L'inotersen ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

#### *Patients recevant une transplantation hépatique*

L'inotersen n'a pas été évalué chez les patients recevant une transplantation hépatique. Il est donc recommandé d'arrêter l'administration d'inotersen chez ces patients.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'inotersen chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## **05 BESOIN MEDICAL**

---

L'amylose est une maladie rare, dont la prévalence mondiale est de 1 / 10<sup>6</sup>, et de 0,47 / 10<sup>6</sup> 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)<sup>1</sup>. D'après le réseau ATTReUNET, le nombre de patients diagnostiqués en France avec une amylose à transthyrétine héréditaire avec une forme polyneuropathique, en 2014, était d'environ 700, dont 500 symptomatiques<sup>1,2</sup>.

Il s'agit d'une maladie grave, invalidante et d'évolution fatale. Sans traitement, la durée de survie des patients est estimée à 7 à 12 ans depuis l'apparition des premiers symptômes<sup>2</sup>.

L'amylose à transthyrétine héréditaire est de 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<sup>3</sup>. A noter que la mutation V30M est associée à des manifestations plus précoces et de meilleur pronostic.

L'instabilité de la transthyrétine a pour conséquence sa dissociation en monomère et la formation d'agrégats toxiques et insolubles de fibrilles. Les dépôts de fibrilles vont être localisés notamment :

- au niveau du système nerveux périphérique, entraînant une dégradation progressive 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 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 3<sup>2</sup>.
- au niveau du système nerveux autonome : des troubles dysautonomiques sont fréquents tels que diarrhée, constipation, vomissement, impuissance, hypotension artérielle.
- au niveau cardiaque : trouble du rythme cardiaque, bloc auriculoventriculaire,
- au niveau oculaire : atteinte vitréenne.

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neuropathie amyloïde familiale. Centre de Référence des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques (NNERF) 2017

<sup>3</sup> [Internet] Consulté le 13/11/2018 <http://www.amyloidosismutations.com/mut-attr.php>

Par ailleurs, un amaigrissement inexplicable est souvent constaté chez les patients.

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 associée<sup>5</sup>.

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 reste toutefois recommandé d'obtenir une confirmation histologique du diagnostic si des thérapeutiques lourdes telles qu'une greffe hépatique sont envisagées.

Un conseil génétique peut être demandé par les apparentés asymptomatiques, susceptibles d'être porteur d'une mutation compte tenu de leurs antécédents familiaux<sup>4</sup>.

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 à<sup>2</sup> :

- l'examen clinique,
- les explorations neurophysiologiques (EMG et exploration des petites fibres),
- l'anatomopathologie avec une biopsie pouvant être réalisés 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.

La prise en charge de la maladie comprend l'ensemble des traitements visant à réduire les symptômes de la maladie tels que les douleurs neurogènes, troubles urinaires, troubles digestifs, impuissance, hypotension orthostatique.

La transplantation hépatique<sup>5</sup> 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 inférieure à 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<sup>2,6</sup>. 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<sup>2,6</sup>.

Des greffes rénales ou cardiaques peuvent être envisagées chez les patients les plus sévèrement atteints.

A ce jour, un seul médicament, visant la cause de la maladie est disponible en France, il s'agit de VYNDAQEL (Tafamidis), un stabilisateur du tétramère de TTR, indiqué dans la polyneuropathie de stade I chez les patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire. Cependant, l'efficacité du tafamidis pour ralentir le déficit neurologique périphérique n'a pas été démontrée, et les informations disponibles pour ce produit sont limitées aux patients au stade précoce en cas de mutation V30M<sup>7</sup>.

Aux Etats-Unis et dans certains pays européens (Italie et Suède notamment) un anti-inflammatoire non stéroïdien, le diflunisal (AINS) est utilisé dans un usage hors AMM chez des patients d'âge, de mutations et de sévérité variées. Le diflunisal n'a pas d'AMM en France.

Dans la polyneuropathie de stade I chez les patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire, le besoin médical est très partiellement couvert, notamment avec VYNDAQEL (tafamidis meglumine), mais il persiste un besoin à disposer de médicaments plus efficaces pour l'ensemble des patients.

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

<sup>5</sup> [INTERNET] Consulté le 13/11/2018 [http://www.amylose.asso.fr/amylose\\_hereditaire.php](http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php)

<sup>6</sup> 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](http://www.fapwtr.org).

<sup>7</sup> HAS. Avis de la Commission de Transparence du 11 avril 2012 pour VYNDAQEL

Dans la polyneuropathie de stade II chez les patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire, il existe un besoin médical non couvert, en l'absence de traitement pris en charge à ce jour.

La spécialité ONPATTRO (patisiran) a fait l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence dans ces indications en date du 20 mars 2019, mais n'est pas prise en charge au moment de cette évaluation.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments indiqués dans le traitement des polyneuropathies de stades 1 et 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRh).

NOM	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
VYNDAGEL (tafamidis meglumine) Pfizer	VYNDAGEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de <b>stade 1</b> pour retarder le déficit neurologique périphérique.	11/04/2012	Modéré	VYNDAGEL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge des patients adultes ayant une amylose à transthyrétine (TTR) compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse. La Commission considère que VYNDAGEL peut, au stade précoce de la maladie, ralentir le déficit neurologique périphérique chez les patients ayant une polyneuropathie symptomatique. Cet effet apparaît néanmoins de taille modeste et reste à confirmer.	Oui
ONPATTRO (patisiran) Alnylam	ONPATTRO est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de <b>stade 1 ou de stade 2</b> .	20/03/2019	Important	la Commission considère qu'ONPATTRO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	En cours d'évaluation

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

La transplantation hépatique<sup>5</sup> 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 inférieure à 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<sup>2,6</sup>.

#### Conclusion

A la date de réalisation de l'étude, le comparateur cliniquement pertinent de TEGSEDI (inotersen) était VYNDAGEL (tafamidis) uniquement dans la polyneuropathie de stade I. Il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent dans la polyneuropathie de stade II. Aujourd'hui, les comparateurs cliniquement pertinents de TEGSEDI sont VYNDAGEL dans la polyneuropathie de stade I et ONPATTRO (patisiran) dans la polyneuropathie de stade I et

**II. Compte tenu d'un développement concomitant de TEGSEDI et d'ONPATTRO, on ne dispose pas de donnée comparative entre ces médicaments.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s)
Allemagne	Oui	-
Royaume-Uni		-
Pays-Bas		-
Belgique		-
Espagne		-
Italie		-

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- une étude de phase II/III, CS2, randomisée, multicentrique, en double aveugle, évaluant TEGSEDI dans l'évolution d'un score d'invalidité de la neuropathie (score mNIS+7 et échelle Norfolk QoL-DN) sur 65 semaines chez des patients ayant une amylose à transthyréline héréditaire avec une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 versus placebo. Cette étude a fait l'objet d'une publication<sup>8</sup>.
- une étude d'extension CS3, pour lesquels les patients recevaient une injection hebdomadaire d'inotersen pendant 5 années supplémentaires avec un suivi de l'efficacité et de la tolérance. Les patients inclus étaient ceux ayant terminés l'étude CS2 ainsi que quelques patients pour lesquels le médecin référent et le sponsor ont jugé pertinent de les inclure. Les données de cette étude sont présentées dans le chapitre tolérance 8.3.2.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude CS2 comparative versus placebo

Etude CS2, phase II/III comparative versus placebo	
Objectif principal	Evaluer l'efficacité de TEGSEDI par rapport au placebo après 65 semaines de traitement.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique et internationale.
Population étudiée	Patients adultes ayant une amylose à transthyréline héréditaire avec une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. Il était prévu d'inclure approximativement 50% de patients au stade 1 et 50% de patients au stade 2.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patient âgé de 18 à 82 ans,</li><li>• Patients ayant une amylose héréditaire à transthyréline avec polyneuropathie de stade 1 ou 2 et :<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Score NIS* 10≤NIS≤130,</li><li>◦ Variant TTR (transhyréline) documenté par génotypage,</li><li>◦ Dépôts amyloïdes documentés par biopsie,</li><li>◦ En Allemagne, au Portugal et en Argentine uniquement, les patients de stade 1 devaient remplir au moins l'un des critères suivants : 1) échec d'un traitement par tafamidis, 2) intolérance au tafamidis ou 3) non éligible à un traitement par tafamidis.</li></ul></li><li>• Méthode contraceptive acceptable jusqu'à 3 mois après la dernière dose de traitement. Pour les femmes : absence de grossesse et d'allaitement.</li></ul>

<sup>8</sup> Benson MD, Waddington-Cruz M et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2018; 379:22-31.

	<p><u>Critères supplémentaires pour les patients du sous-groupe ECHO (avec échographie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Epaisseur de la paroi du ventricule gauche <math>\geq 13</math> mm à l'échographie transthoracique à l'inclusion,</li> <li>o Echographie évaluable à l'inclusion,</li> <li>o Absence d'antécédent d'hypertension artérielle persistante <math>\geq 150</math> mmHg dans les 12 mois précédant l'inclusion.</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion, notamment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paramètres biologiques comme décrits ci-dessous, ou toute autre anomalie cliniquement significative dans les paramètres biologiques entraînant une exclusion du patient : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Alanine aminotransférase (ALT) ou aspartate aminotransférase (AST) <math>&gt;1,9</math> fois la limite supérieure normale,</li> <li>o Bilirubine <math>\geq 1,5</math> fois la limite supérieure normale (les patients présentant une bilirubine <math>\geq 1,5</math> fois la limite supérieure normale pouvaient être inclus à la suite d'un entretien avec le référent médical si seule la bilirubine indirecte était élevée, les valeurs ALT/AST n'étaient pas supérieures à la limite supérieure normale et si le dépistage génétique confirmait une maladie de Gilbert),</li> <li>o Plaquettes <math>&lt;125 \times 10^9/L</math>,</li> <li>o Détection de protéine dans les urines. Dans le cas d'une analyse positive (<math>\geq</math>trace), le patient pouvait être inclus si la quantité totale de protéines dans les urines ne dépassait pas 1,0 g/24 heures,</li> <li>o Détection de sang dans les urines. Dans le cas d'une analyse positive (<math>\geq</math>trace), le patient pouvait être inclus si la quantité totale de globules rouges était inférieure ou égale à 5 dans un champ à fort grossissement (HPF) à l'examen microscopique. Si la quantité retrouvée était supérieure à 5 par HPF et qu'il y avait une cause bénigne identifiée expliquant l'hématurie (comme une infection chronique des voies urinaires secondaire à une vessie neurogène), les patients pouvaient être inclus à la suite d'un entretien avec le référent médical,</li> <li>o Valeurs de thyréostimuline (TSH) en dehors des limites de la normale (sauf approbation du référent médical).</li> </ul> </li> <li>• Taux de rétinol lors de la sélection inférieur à la limite basse normale. Pour les patients avec une mutation TTR en position 84, notamment Ile84Ser ou Ile84Asn et avec un taux de rétinol inférieur à la limite inférieure normale, le critère d'exclusion était l'expression de symptômes liés à un déficit en vitamine A (comme des preuves d'un déficit en vitamine A à l'électrorétinogramme).</li> <li>• Hypertension non contrôlée (pression artérielle <math>&gt; 160/100</math> mmHg),</li> <li>• Index de performance de Karnofsky <math>\leq 50</math>,</li> <li>• Insuffisance rénale avec une clairance estimée<sup>9</sup> de la créatinine <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup>. S'il était supposé que la clairance de la créatinine était artificiellement basse au moment de la mesure, une analyse d'urine sur 24 heures de la clairance de la créatinine était autorisée avec l'approbation du sponsor,</li> <li>• Diabète de type 1 ou 2,</li> <li>• Autres causes de neuropathie sensorimotrice ou autonome (tel qu'une maladie auto-immune),</li> <li>• Si un patient était précédemment traité par tafamidis, il devait avoir interrompu le traitement 2 semaines avant le premier jour de l'étude. Si un patient était précédemment traité par diflunisal, il devait avoir interrompu le traitement 3 jours avant le premier jour de l'étude,</li> <li>• Antécédent de traitement avec un oligonucléotide ou acide ribonucléique interférant dans les 6 mois précédent la sélection. Les patients précédemment traités par oligonucléotides devaient recevoir l'approbation du référent médical,</li> <li>• Antécédent de transplantation hépatique ou transplantation hépatique planifiée dans l'année suivant la sélection,</li> <li>• Classification fonctionnelle cardiaque NYHA<sup>10</sup> <math>\geq 3</math></li> <li>• Syndrome coronaire aigu ou chirurgie importante dans les 3 mois précédent la sélection,</li> <li>• Amylose primaire ou leptoméningée,</li> <li>• Infection active nécessitant un traitement antiviral systémique ou une thérapie antimicrobienne non terminée au premier jour de l'étude,</li> <li>• Tumeur au cours des 5 dernières années, à l'exception du carcinome cellulaire basal ou squameux ou du carcinome du col utérin in situ et traité avec succès. Les patients avec des antécédents d'autres tumeurs ayant été traitées pouvaient être éligibles, à la suite d'un entretien et avec l'accord du référent médical,</li> <li>• Gammapathie monoclonale de signification indéterminé (GMUS) ou myélome multiple.</li> </ul>
Groupes de traitement	<p>Randomisation (2:1) inotersen 300 mg ou placebo.</p> <p>Les patients étaient également stratifiés selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de traitement, VYNDALQEL (tafamidis) ou diflunisal ou aucun de ces 2 traitements reçu précédemment,</li> <li>• Stade 1 ou stade 2 de la polyneuropathie,</li> </ul>

<sup>9</sup> Clairance calculée selon la formule de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

<sup>10</sup> Classification NYHA (New York Heart Association) : I (aucune dyspnée ; capacité d'effort normale pour l'âge), II (dyspnée nulle au repos mais limitation pour des efforts normaux pour l'âge), III (dyspnée nulle au repos mais apparaissant pour des efforts inférieurs à la norme pour l'âge), IV (dyspnée au moindre effort et au repos).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutation TTR V30M ou autre mutation.</li> </ul>
Déroulement de l'étude	<p>Les patients étaient traités 65 semaines. Ils recevaient 3 injections d'inotersen 300 mg ou de placebo la première semaine, puis une injection hebdomadaire de placebo ou 300 mg d'inotersen les semaines suivantes jusqu'à 65 semaines. L'efficacité était mesurée 1 semaine après l'arrêt du traitement, soit à la 66<sup>ème</sup> semaine. Après le traitement les patients étaient suivis au minimum 6 mois et pouvaient également être inclus dans une phase d'extension CS3. (Cf chapitre 8.3.2 pour l'étude CS3).</p> <p>Le score mNIS+7* était mesuré à l'inclusion (2 mesures à moins de 7 jours d'intervalle), à la semaine 35 et à la semaine 66 (2 mesures à moins de 7 jours d'intervalle). Le questionnaire Norfolk-QoL-DN** était complété à l'inclusion, à la semaine 35 et à la semaine 66. Pour les patients arrêtant l'étude prématurément, une mesure du mNIS+7 et du questionnaire Norfolk-QoL-DN** était réalisée dans les 14 jours après la dernière administration de TEGSEDI.</p> <p>Durant l'étude plusieurs paramètres biologiques étaient suivis, notamment la clairance de la créatinine pour la fonction rénale et le comptage des plaquettes pour le suivi hématologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La clairance de la créatinine était évaluée à minima toutes les 3 semaines jusqu'à la 29ème semaine, puis toutes les 6 semaines. En cas de diminution de la clairance de la créatinine un examen complet et un suivi de la fonction rénale plus régulier pouvait être instauré<sup>11</sup>. Une interruption temporaire ou permanente<sup>12</sup> du traitement pouvait être envisagée par le néphrologue selon les résultats des analyses.</li> <li>Un suivi hebdomadaire des plaquettes était réalisé pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 6 semaines après le dernier jour de traitement par TEGSEDI. Les résultats d'analyse devaient être validés par un référent médical pour considérer ou non un arrêt temporaire ou permanent du traitement<sup>13</sup>.</li> </ul> <p>Le statut immunologique des patients (présence, absence, inconnu ou non-évaluable) était vérifié lors des visites des semaines 1, 5, 13, 29, 47, 65. Pendant les 6 mois de suivi après la fin de traitement, 2 évaluations de l'immunogénicité étaient réalisées en semaine 71 et 91.</p>
Traitements associés	<p>Chaque patient devait prendre des compléments en vitamine A pendant toute la durée de l'étude. La doxycycline et l'acide taurosoodeoxycholic (TUCA) n'étaient pas autorisé sauf si validé par le médecin référent. Si les patients recevaient un de ces 2 médicaments avant le début de l'étude ils devaient arrêter leur traitement au moins 4 jours avant l'inclusion.</p> <p>Le tafamidis et le diflunisal n'était pas autorisé pendant l'étude et devaient autant que possible être évité durant la phase de suivi.</p> <p>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteur de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II devaient être utilisés avec précaution étant donné les risques d'effets indésirables sur la fonction rénale.</p>
Critères de jugement principaux	<p>Critères évaluant la variation moyenne après 65 semaines de traitement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du « modified Neuropathy Impairment Score » mNIS+7*, évaluant l'invalidité de la neuropathie.</li> <li>- de l'échelle Norfolk QOL-DN**, un auto-questionnaire validée évaluant la qualité de vie des patients ayant une neuropathie diabétique.</li> </ul>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Les critères de jugement secondaires sont constitués principalement de l'analyse de certaines composantes du critère de jugement principal et/ou d'analyse dans des sous-populations spécifique ainsi que de critères pharmacocinétiques. Etant donné l'absence de méthodologie statistique prévue pour analyser les données, tous les critères d'efficacité sont considérés comme exploratoires et ne seront donc pas présentés. En particulier, la fonction cardiaque explorée sur des critères échographiques évaluée dans une sous-population de patients n'est pas présentée.</p> <p><u>Qualité de vie</u></p> <p>Les données sur la variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 65 des réponses au questionnaire Short Form 36 (SF-36) sur les domaines physiques, mentaux et de la santé psychique seront présentées à titre informatif.</p> <p><u>Tolérance</u></p> <p>Événements indésirables (EI) ainsi que les résultats des examens biologiques et physiques.</p>

<sup>11</sup> Une évaluation de la fonction rénale était réalisé sous 7 jours par un néphrologue, puis un suivi renforcé (fréquence déterminée par le néphrologue) chez les patients pour lesquels au moins un des éléments suivant était constaté : Clairance de la créatinine < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; baisse de la clairance de créatinine de plus de 25 % par rapport à l'inclusion, ratio de albumine / créatinine > 5x le seuil maximal ; augmentation de la créatinine sérique > 0,5 mg/dL.

<sup>12</sup> Un arrêt de traitement permanent était effectué si sur les urines de 24 heures une des mesures suivante était rapporté : protéinurie > 3,5g ; clairance de la créatinine <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (si la valeur d'inclusion était > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ; clairance de la créatinine <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (si la valeur d'inclusion était ≤ 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

<sup>13</sup> En cas de plaquettes < 75x 10<sup>9</sup>/L mais en l'absence de saignement majeur, le traitement était temporairement suspendu jusqu'à un retour du taux de plaquettes > 100x 10<sup>9</sup>/L. En cas de saignement majeur, le traitement était arrêté.

	<p>Dans la première version du protocole, le nombre de patients prévu était de 195 patients.</p> <p>Dans l'amendement 7, de novembre 2015, le nombre de patients à inclure a été modifié, estimé à 135 sur la base d'une étude contrôlée publiée de phase III diflunisal vs placebo<sup>14</sup>, d'une étude rétrospective sur l'histoire de la maladie<sup>15</sup>, et des données d'une étude non contrôlée concernant patisiran<sup>16</sup>. A partir des résultats de ces études il était attendu une augmentation du score mNIS+7* de 16 points dans le groupe placebo et de 6,4 points dans le groupe traité entre la visite d'inclusion et après 15 mois de traitement. La déviation standard des variations intra groupe était estimée à 14. Pour pouvoir détecter une différence de 9,6 points, entre les groupes placebo et inotersen, dans la variation moyenne du score mNIS+7, avec une puissance d'au moins 90 %, un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 5%, et en prenant en compte un taux de sortie d'étude de 25 %, le nombre de patients à inclure était estimé à 135 (90 dans le groupe inotersen, et 45 dans le groupe placebo).</p> <p>Concernant le score Norfolk QoL-DN**, il était attendu une augmentation de 13,3 points dans le groupe placebo et de 2,6 points dans le groupe traité entre l'inclusion et après 15 mois de traitement (les données source ayant permis d'établir cette différence attendue ne sont pas disponibles). La déviation standard des variations intra groupe était estimée à 18. Avec 135 patients, il était possible de détecter une différence de 10,7 points entre les groupes placebo et inotersen, avec une puissance de 80 %, un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 5 %, en prenant en compte un taux de sortie d'étude de 25 %.</p>
Analyse statistique	<p>Une analyse intermédiaire pour mesurer le taux de TTR dans le plasma, était prévue au protocole dès lors que 45 patients avaient complété la visite de la semaine 13. Cette analyse étant une analyse de futilité, ne nécessitant pas d'ajustement du risque <math>\alpha</math>. Après analyse par un statisticien indépendant, le comité médical de l'étude devait informer le sponsor, lorsque pour plus de 50 % des patients traités avec inotersen, l'une des situations était observée:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une diminution d'au moins 60 % du niveau de TTR dans le plasma,</li> <li>- un niveau de TTR dans le plasma inférieur à la limite détectable pour la quantification.</li> </ul> <p>En même temps que cette analyse intermédiaire de pharmacodynamie, le comité médical de l'étude et un petit groupe de personnes d'un laboratoire partenaire dans le développement du produit ont revu les données de tolérance et d'efficacité des patients à la 13ème semaine, avec levée de l'aveugle, pour des raisons commerciales, sans que les informations soient communiquées au sponsor.</p> <p>Une deuxième analyse intermédiaire, prévue au protocole avait pour objectif d'ajuster le nombre de patients à inclure en fonction de la variabilité des mesures sur le critère de jugement principal. Cette analyse n'a finalement pas été réalisée.</p> <p>Plusieurs populations d'analyses étaient prévues, notamment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La population évaluée pour la tolérance ayant reçu au moins une dose de traitement,</li> <li>• La population FAS (Full Analysis Set) pour laquelle l'analyse principale d'efficacité était réalisée. Cette population comprend l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement, et ayant eu au moins 2 évaluations du critère de jugement principal, à l'inclusion et une visite ultérieure.</li> <li>• La population Per Protocol (PP) comprenant les patients ayant reçu au moins 80 % des doses prévues de TEGSEDI et sans violation majeur au protocole. Cette population est utilisée pour les analyses de sensibilité et les études de pharmacodynamie.</li> <li>• Population évaluée pour la pharmacocinétique.</li> </ul> <p>Pour les 2 critères de jugement principaux, l'analyse était faite dans la population FAS sur la différence des moindres carrés entre l'inclusion et la visite de suivi à 66 semaines dans le groupe placebo par rapport au groupe inotersen. Pour l'analyse de chacun des 2 co-critères de jugement principaux le critère mNIS+7* était d'abord testé avec un risque <math>\alpha= 0,05</math> puis si ce critère de jugement était statistiquement significatif, le critère Norfolk QoL-DN** était évalué également avec un risque <math>\alpha= 0,05</math>.</p> <p>Pour les critères de jugement principaux, la significativité statistique était calculé dans la population FAS. Les 2 co-critères de jugement ont été évalués à l'aide d'un MMRM « modèle ajusté par mesures répétées à effets mixtes » en fonction du traitement, du temps, de l'interaction traitement-temps et les facteurs de stratification.</p> <p>Les co-critères d'efficacité ont été analysés à l'aide d'un modèle "ajusté par mesures répétées à effets mixtes" (MMRM), avec le traitement (deux niveaux), le temps (deux niveaux), l'interaction traitement-temps, et chacun des trois facteurs de stratification (chacun à deux niveaux) en effets fixes catégoriels et les valeurs à l'inclusion du critère évalué et l'interaction valeur à l'inclusion-temps en covariables fixes.</p>

<sup>14</sup> Berk JL, Suhr OB et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy a randomized clinical trial. JAMA 2013; 310:2658-73.

<sup>15</sup> Adams D, Coelho T et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy. Neurology. 2015; 85:1-8.

<sup>16</sup> Adams D. Phase 2 open-label extension study of Patisiran – an investigational RNAi therapeutic for the treatment of familial amyloidotic polyneuropathy. 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN) being held April 18 – 25, 2015 in Washington, D.C. ([http://www.alnylam.com/web/assets/PATISIRAN-12MONTHOLE-AAN-FINAL\\_Capella.pdf](http://www.alnylam.com/web/assets/PATISIRAN-12MONTHOLE-AAN-FINAL_Capella.pdf))

Des analyses de sensibilité ( $n = 12$ ) ont été réalisées afin de tester la robustesse des résultats sur les critères de jugement principaux en incluant ou excluant certaines catégories de patients ou en imputant différemment les données manquantes (visites manquées ou reportées en dehors du créneau prévu, questionnaires non complétés ou partiellement complétés).

\* Score mNIS+7

Il correspond au score NIS auquel sont ajoutés des paramètres supplémentaires m+7.

- Le NIS<sup>17</sup> est un score clinique composite utilisé pour objectiver la sévérité des neuropathies périphériques qu'il s'agisse des petites fibres ou des grosses fibres. Ce score inclut des résultats d'examens neurologiques et d'examens cliniques comprenant 4 domaines :

- nerfs crâniens
- force musculaire
- sensations physiques
- réflexes tendineux.

Initialement développé chez les patients diabétiques, le NIS est de plus en plus utilisé pour tous type de neuropathie. Le résultat de NIS est compris entre 0 (absence d'invalidité) et 244 points (invalidité majeure).

- Le score m+7 ajoute 4 domaines complémentaires. Il s'agit de :

- la conduction nerveuse
- la variation de la fréquence cardiaque lors d'une respiration profonde
- la sensibilité des grosses fibres nerveuses (sensibilité à la pression tactile)
- la sensation des petites fibres nerveuses (douleur et chaleur).

Le score m+7 est compris entre 0 (normal, pas d'invalidité) et 102,32 points (invalidité maximale).

Au total, le score mNIS+7 peut être compris entre 0 (normal, pas d'invalidité) et 346,32 points (invalidité maximale).

\*\* Score NORFOLK<sup>18,19</sup>

Le score Norfolk QOL-DN est un auto-questionnaire destiné à évaluer les caractéristiques de la neuropathie diabétique : fonctionnement des fibres nerveuses de petit et grand diamètre et du système nerveux autonome. Il comprend 35 items dans 5 domaines : fonctionnement physique, activités de routine de la vie quotidienne, symptômes (au niveau des pieds, mains, jambes et bras), les fonctions sensorielles (douleur et perception de la chaleur) et le système nerveux autonome (impact sur l'orthostatisme, le tractus gastro-intestinal et génito-urinaire). Le score total va de - 4 à 136 points, une diminution du score est associée à une amélioration de la qualité de vie.

## Résultats :

Au total, 173 patients, 60 dans le groupe placebo et 113 dans le groupe inotersen ont été inclus entre le 13 mars 2013 et le 28 mars 2017. Les patients étaient répartis sur 24 centres dans 10 pays : 6 pays Européens ayant inclus 60 patients (environ 35 % de l'effectif total), les Etats-Unis, l'Argentine, le Brésil et la Nouvelle Zélande.

Plusieurs amendements au protocole ont été réalisés avec notamment l'ajout du questionnaire Norfolk Qol-DN comme critère de jugement principal juste avant l'inclusion des premiers patients, et d'autres amendements en cours d'étude modifiant notamment des seuils concernant des analyses biologiques dans les critères d'inclusion et d'exclusion ou impactant le déroulé des visites de suivi des patients.

Des déviations au protocole ont été rapportés pour 171/173 (98,8 %) patients, dont 139/173 (80,3 %) considérées comme majeures, sans différence notable entre le groupe placebo et le groupe inotersen. La plupart des déviations (116/173) étaient liés au non-respect du protocole, notamment sur le rythme d'administration (dose manquée).

Les patients ayant arrêté l'étude sont au nombre de 34/173 (19,7 %) dont 8/60 (13,3 %) patients dans le groupe placebo et 26/113 (23 %) dans le groupe inotersen. Les motifs d'arrêts d'étude concernant ≥ 5 % des patients était :

- dans le groupe inotersen, la survenue d'effets indésirables (16/113 ; 14,2 %),
- dans le groupe placebo, la progression de la maladie (3/60 patients ; 5 %) ou retrait du consentement (3/60 ; 5 %).

<sup>17</sup> Dyck PJ, Sherman WR et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. Ann Neurol 1980; 8:590-6.

<sup>18</sup> Vinik EJ, Hayes RP et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. Diabetes Technol Ther 2005; 7:497-508.

<sup>19</sup> Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst 2014; 19:104-14.

La majorité des patients ayant terminés l'étude (133/139 ; 95,7 %) ont été inclus dans l'étude de suivi CS3.

La population évaluée pour la tolérance a été de 172 patients, car un patient du groupe inotersen n'a pas reçu de traitement.

La population FAS a été de 165 patients, avec 59 patients dans le groupe placebo et 106 dans le groupe inotersen.

Les données démographiques sont disponibles pour les 172 patients évalués pour la tolérance, avec 118/172 (68,6 %) hommes et un âge médian de 62,5 ans (min-max : 27-81 ans). Le nombre de patients inclus au stade 1 de polyneuropathie était de 113/172 (65,7 %) et de 59/172 (34,3 %) au stade 2. Ces proportions étaient similaires dans le groupe placebo et dans le groupe TEGSEDI. Les principales données démographiques sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1: Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion dans la population de tolérance de l'étude CS2.**

Caractéristiques des patients		Placebo, n = 60 (%)	Inotersen, n = 113 (%)	Total, n = 173 (%)
Age médian (min-max)		63,0 (28-81)	62,0 (27-78)	62,5 (27-81)
Sexe	Homme	41 (68,3)	77 (68,8)	118 (68,6)
	Femme	19 (31,7)	35 (31,3)	54 (31,4)
Stade de la neuropathie*	Stade 1	39 (65,0)	74 (66,1)	113 (65,7)
	Stade 2	21 (35,0)	38 (33,9)	59 (34,3)
Mutation V30M*	Oui	32 (53,3)	58 (51,8)	90 (52,3)
	Non	28 (46,7)	54 (48,2)	82 (47,7)
Antécédent de traitement par tafamidis ou diflunisal	Oui	33 (55,0)	61 (54,5)	94 (54,7)
	Non	27 (45,0)	51 (45,5)	78 (45,3)

\*A noter que les données présentées sont celles enregistrées dans la base IXRS et utilisées pour l'évaluation de l'efficacité. Par rapport au CRF, quelques différences sont rapportées allant jusqu'à 3 patients selon la strate de randomisation.

### ► Critères de jugement principaux

L'analyse de la différence des moindres carrés de la variation du score mNIS+7 et du score NORFOLK-QoL-DN ont été statistiquement significative en faveur du groupe inotersen par rapport au groupe placebo.

### Score mNIS+7

Dans la population FAS, entre la visite d'inclusion et la semaine 66, la différence des moindres carrés sur la variation du score mNIS+7 de -19,73 (IC95% = [-26,43 ;-13,03] p = 4x10<sup>-8</sup>), a été statistiquement significative en faveur de inotersen par rapport au placebo. Dans le groupe placebo, le score mNIS+7 médian à l'inclusion, évalué pour 59 patients, était de 74,66 et à 66 semaines il était de 113,88 points, évalué pour 52 patients. Dans le groupe inotersen, le score mNIS + 7 médian à l'inclusion, évalué pour 106 patients, était de 76,83 et à 66 semaines il était de 79,03 points, évalué pour 85 patients.

L'analyse de ce score mNIS+7, réalisée dans la population PP et les analyses de sensibilité avec différentes méthode d'imputation utilisée, en incluant ou excluant certaines catégories de patients ont toutes (n = 12) été concordantes avec l'analyse principale (p< 0,001).

### Score NORFOLK-QoL-DN (population FAS)

Dans le groupe placebo, le score NORFOLK-QoL-DN médian à l'inclusion, évalué pour 58 patients, était de 47,56 et à 66 semaines il était de 64,84 points.

Dans le groupe inotersen, le score NORFOLK-QoL-DN médian à l'inclusion, évalué pour 105 patients, était de 47,00 et à 66 semaines il était de 41,50 points.

Ainsi entre la visite d'inclusion et la semaine 66, la différence des moindres carrés sur la variation du score NORFOLK-QoL-DN de -11,68 (IC95% = [-18,29 ; -5,06] p = 0,0006), a été statistiquement significative en faveur de inotersen par rapport au placebo.

L'analyse de la variation du score NORFOLK-QoL-DN, réalisée dans la population PP et les analyses de sensibilité avec différentes méthode d'imputation utilisée, en incluant ou excluant certaines catégories de patients ont toutes (n = 9) été concordantes avec l'analyse principale (p≤ 0,015).

#### ► Analyse stratifiée pour le score mNIS+7 et NORFOLK-QoL-DN à 66 semaines

Les analyses stratifiées en fonction de la présence de la mutation V30M ou d'une autre mutation et du traitement préalable par tafamidis ou diflunisal ou sans traitement préalable par ces 2 traitements, n'ont pas suggéré de différence entre les 2 groupes pour le score mNIS+7 ou NORFOLK-QoL-DN.

Les analyses stratifiées en fonction de la polyneuropathie de stade 1 ou stade 2 n'ont pas suggéré de différence entre les 2 groupes pour le score NORFOLK-QoL-DN.

Les analyses stratifiées selon le stade 1 ou 2 de polyneuropathie ont suggéré une différence entre les 2 groupes pour le score mNIS+7 (p = 0,035).

- patients de stade 1 : la différence des moindres carrés sur la variation du score mNIS+7 entre le groupe inotersen et le groupe placebo a été de -14,20 (IC95% = [-22,50 ; -5,91] p< 0,001). Dans le groupe placebo, le score mNIS+7 médian à l'inclusion, évalué pour 39 patients, était de 49,69. La différence médiane entre le score à l'inclusion et le score à la semaine 66 était de 16,19 points, évalué pour 33 patients. Dans le groupe inotersen, le score mNIS + 7 médian à l'inclusion, évalué pour 70 patients, était de 70,27. La différence médiane entre le score à l'inclusion et le score à la semaine 66 était de 1,47 point, évalué pour 56 patients.
- patients de stade 2 : la différence des moindres carrés sur la variation du score mNIS+7 entre le groupe inotersen et le groupe placebo a été de -29,12 (IC95% = [-40,22 ; -18,02] p< 0,001). Dans le groupe placebo, le score mNIS+7 médian à l'inclusion, évalué pour 20 patients, était de 113,91. La différence médiane entre le score à l'inclusion et le score à la semaine 66 était de 32,39 points, évalué pour 19 patients. Dans le groupe inotersen, le score mNIS + 7 médian à l'inclusion, évalué pour 36 patients, était de 103,11. La différence médiane entre le score à l'inclusion et le score à la semaine 66 était de 5,74 points, évalué pour 29 patients.

#### ► Analyse en sous-groupe à 66 semaines

Les analyses exploratoires en sous-groupe effectuées en fonction de l'existence d'une cardiomyopathie associée, de l'origine géographique, de l'âge ou du sexe des patients, n'ont pas suggéré de différence entre les groupes que ce soit pour le score mNIS+7 ou NORFOLK-QoL-DN.

## 08.2 Qualité de vie

### Co-critère de jugement principal :

L'échelle de qualité de vie NORFOLK QoL-DN a été évaluée comme critère de jugement principal dans l'étude de phase III et a démontré une amélioration modeste de la qualité de vie dans le groupe TEGSEDI (passage de 47,00 à 41,50 points) au regard des données du placebo qui montrent une dégradation de la qualité de vie (passage en médiane de 47,56 à 64,84 points) (cf chapitre 8.1.1)

### **Critère exploratoire :**

L'échelle SF-36 a également été utilisée pour mesurer la qualité de vie mais il s'agissait d'un critère de jugement tertiaire, sans analyse statistique prévue au protocole. Les données sont présentées uniquement à titre informatif.

Après 65 semaines de traitement, dans le groupe placebo il a été suggéré une diminution de - 4,20 points, évalué pour 51 patients (score SF-36 médian de 35,81 à l'inclusion, évalué pour 59 patients points). Dans le groupe inotersen, le score SF-36 médian a été augmenté de + 1 point, évalué pour 84 patients (score SF-36 médian de 35 à l'inclusion, évalué pour 105 patients).

## **08.3 Tolérance**

### **8.3.1 Données issues de l'étude de phase III, CS2**

La plupart des patients ont reçu entre 61 et 70 doses, avec une durée moyenne d'exposition de 449 jours dans les 2 groupes de traitement. Durant l'étude, 171/172 (99,4 %) patients ont présenté au moins un événement indésirable. Dans le groupe inotersen le nombre d'événements indésirables rapportés a été de 1696, et 593 dans le groupe placebo. Les événements indésirables étaient considérés comme lié au traitement pour 87/112 (77,7 %) patients du groupe inotersen, et pour 23/60 (38,3 %) du groupe placebo.

Le nombre d'effets indésirables grave a été de 36/112 (32,1 %) dans le groupe inotersen et 13/60 (21,7 %) dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (plus de 20 % des patients) dans le groupe inotersen ont été les érythèmes au site d'injection, nausées, fatigue, diarrhée, maux de tête et douleur au site d'injection. Dans le groupe placebo, les effets rapportés par plus de 20 % des patients ont été les chutes, fatigue, diarrhées et infections urinaires.

Le nombre de thrombocytopénie dans le groupe inotersen a été de 15/112 (13,4 %) et dans le groupe placebo 1/60 (1,7 %) thrombocytopénie a été rapportée.

Le nombre d'anémie dans le groupe inotersen a été de 15/112 (13,4 %) et dans le groupe placebo 2/60 (3,3 %) cas d'anémies ont été rapportés.

Concernant les troubles cardiaques, à l'inclusion, il a été suggéré que les patients du groupe inotersen avaient des cardiomyopathies plus sévères que les patients du groupe placebo :

- la durée de la maladie hATTR-CM était plus longue : 35,0 mois dans le groupe placebo et 63,4 mois dans le groupe inotersen.
- les symptômes avaient débuté depuis plus longtemps : 23,3 mois dans le groupe placebo et 54,0 mois dans le groupe inotersen.

Au cours de l'étude, la proportion de patients rapportant un événement indésirable cardiaque a été de 24,1 % (27/112) dans le groupe inotersen et de 21,7 % (13/60) dans le groupe placebo. Le nombre d'événements indésirables a été de 51 dans le groupe inotersen et 15 dans le groupe placebo. Dans le groupe inotersen, les événements indésirables cardiaques rapportés chez plus de 2 % des patients ont été la fibrillation atriale et l'insuffisance cardiaque congestive. Dans le groupe placebo, les événements indésirables cardiaques rapportés chez plus de 2 % des patients ont été l'insuffisance cardiaque congestive, le bloc de branche gauche et l'insuffisance cardiaque.

Le nombre de patients avec au moins un événement indésirable grave a été de 36/112 (32,1 %) dans le groupe inotersen et 13/60 (21,7 %) dans le groupe placebo. Le nombre de patients avec au moins un effet indésirable grave a été de 8/112 (7,1 %) (11 événements) dans le groupe inotersen et 1/60 (1,7 %) (1 événement) dans le groupe placebo. Les effets indésirables graves du groupe inotersen ont été un accident vasculaire cérébral, une hémorragie intracrânienne, une myélopathie, 2 glomérulonéphrites, une insuffisance rénale aigue, une néphrite tubulo-interstitielle, 2 thrombocytopénies, une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire. Dans le groupe placebo, l'effet indésirable grave était une thrombose veineuse profonde.

Au total, durant l'étude, 5/112 (4,5 %) patients sont décédés dans le groupe inotersen et 0/60 dans le groupe placebo. Pour 4 patients, le décès a été jugé cohérent avec l'évolution de l'amylose à HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis 3

transthyrétine héréditaire ou avec une complication d'une autre maladie existante et ont été considéré comme non relié au traitement. Le 5<sup>ème</sup> cas de décès correspond à une hémorragie intracrânienne, possiblement relié au médicament ce qui a conduit à une surveillance plus rapprochée des plaquettes (amendement au protocole).

En terme d'immunogénicité, 34/112 (30,4 %) patients du groupe inotersen avaient développé des anticorps dirigés contre l'inotersen, et pour la plupart d'entre eux (31/34 patients ; 91 %) il s'agissait d'une réponse persistante. Dans le RCP, rubrique 4.8 Effets indésirables, il est indiqué : « Il n'a pas été observé d'effet de la présence d'anticorps anti-médicament sur les propriétés pharmacocinétiques (Cmax, ASC ou demi-vie) et l'efficacité de l'inotersen, mais les patients ayant des anticorps anti-médicament ont présenté plus de réactions au site d'injection ».

### 8.3.2 Données issues de l'étude d'extension CS3

L'étude CS3 est une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, chez les patients ayant terminé l'étude CS2, sans problème de tolérance majeur et ayant respecté les exigences du protocole, notamment en terme de rythme de visite de suivi et d'examens réalisés. Quelques cas exceptionnels de patients n'ayant pas complété l'étude CS2 ont pu être inclus, sous réserve de justification du médecin référent et validation par le sponsor.

Tous les patients inclus dans l'étude recevaient une administration hebdomadaire de 300 mg d'inotersen pendant 260 semaines (5 ans). Les patients qui avaient eu une diminution de dose durant l'étude CS2, pouvaient être inclus dans la phase d'extension CS3 avec leur dose ajustée, pouvant être inférieure à 300 mg. Après les 5 ans de traitement, les patients étaient suivis pendant 3 mois supplémentaires.

Les critères d'évaluation pour l'efficacité reprenaient les critères de jugement principaux de l'étude CS2, score mNIS+7 et NORFOLK-QoL-DN ainsi que la plupart des critères secondaires et tertiaires d'efficacité. En l'absence de méthodologie statistique prévue pour cette étude, seules les données de tolérance sont présentées.

Le rapport d'analyse le plus récent pour l'étude CS3, en date du 15 septembre 2017, comprend 135 patients dont 85 issus du groupe inotersen de l'étude CS2, et 49 patients issus du groupe placebo. Par ailleurs, un patient n'a jamais reçu de traitement, le nombre de patients suivi pour la tolérance était de 134. Aucun patient n'avait terminé l'étude d'extension, et 107 patients (79,9 %) étaient toujours en cours de traitement. Pour les 27 patients ayant arrêté l'étude, les motifs étaient les suivants : effet indésirable (n = 10), retrait du consentement (n = 7), décision de l'investigateur (n = 5), respect des règles d'arrêt (n = 1), greffe hépatique (n = 1), progression de la maladie (n = 1), autre (n = 2).

Le nombre d'homme inclus était de 93/134 (69,4 %) et l'âge médian des patients était de 64,0 ans (min-max : 29-82 ans). Le nombre de patients inclus au stade 1 de polyneuropathie était de 93/134 (69,4 %) et de 41/134 (30,6 %) au stade 2.

Dans le groupe antérieurement traité par inotersen, l'exposition moyenne à inotersen était de 68 doses (min-max : 1-168) avec un suivi médian de 526 jours (min-max : 1-1170) et dans le groupe antérieurement traité par placebo l'exposition moyenne à inotersen était de 40 doses avec un suivi médian de 323 jours.

Le nombre de patients présentant des évènements indésirables dans l'étude CS3 était de 122/134 (91 %). Les évènements indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients ont été la nasopharyngite, l'arthralgie, la constipation, le prurit au site d'injection, la perte de poids, myalgie, hypotension orthostatique, toux, perte d'appétit, rash au site d'injection.

Le nombre de patients ayant un évènement indésirable grave a été de 31/134 (23,1 %) et pour 3/134 (2,2 %) patients il s'agissait d'effet indésirable relié au traitement : nausée, malaise, insuffisance rénale.

En date du 15 septembre 2017 dans l'étude CS3, 5 décès ont été rapportés comme non relié au traitement et jugés cohérent avec la progression de la maladie ou des complications de la maladie.

Au total, il y a donc 10 patients décédés depuis le début de l'étude CS2 : 5 durant l'étude CS2 et 5 durant l'étude d'extension CS3.

Concernant l'immunogénicité, au total sur l'ensemble de la durée des études CS2 et CS3, 57/134 patients (42,5 %) avaient développé des anticorps dirigés contre l'inotersen. Il a été suggéré que le pourcentage de patients ayant un événement indésirable en ayant développé des anticorps dirigés contre l'inotersen n'était pas  $\geq 10\%$  que ce pourcentage chez les patients n'ayant pas développé d'anticorps.

### 8.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Thrombocytopénie Glomérulonéphrite
Risques potentiels identifiés	Toxicité oculaire due à une carence en vitamine A
Informations importantes manquantes	Utilisation au cours de la grossesse et l'allaitement ; Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale ; Utilisation chez les patients ayant reçu une greffe de foie ou avec une transplantation hépatique planifiée ; Utilisation chez des insuffisants cardiaques de stade 3 ou 4 selon la classification NYHA <sup>10</sup> ; Données de tolérance au long terme Carcinogénicité chez le rat

Tous les patients recevant TEGSEDI doivent porter sur eux une « carte patient » destinée à prévenir et/ou réduire la thrombocytopénie, la glomérulonéphrite et la toxicité oculaire.

### 8.3.4 Données issues du RCP

D'après le RCP, rubrique 4.8 Effets indésirables « Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant le traitement par l'inotersen étaient des événements associés à des réactions au site d'injection (50,9 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement par l'inotersen étaient : nausées (31,3 %), anémie (27,7 %), céphalées (23,2 %), pyrexie (19,6 %), œdème périphérique (18,8 %), frissons (17,9 %), vomissements (15,2 %), thrombopénie (13,4 %) et diminution du taux de plaquettes (10,7 %) ».

## 08.4 Données d'utilisation

En date du 11 février 2019, 6 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte en Europe.

## 08.5 Résumé & discussion

TEGSEDI (inotersen) est un médicament orphelin indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez des patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR).

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de TEGSEDI repose sur les résultats d'une étude de phase II/III et son étude d'extension :

- étude de phase II/III, CS2, randomisée, multicentrique, en double aveugle, évaluant l'évolution de scores composites d'invalidité de la neuropathie (score mNIS+7 et échelle Norfolk QoL-DN) sur 65 semaines chez des patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire avec une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, comparant inotersen au placebo<sup>20</sup>.

- étude d'extension CS3, dans laquelle les patients recevaient une injection hebdomadaire de 300 mg d'inotersen pendant 5 ans supplémentaire avec un suivi de l'efficacité et de la tolérance. Les patients inclus étaient ceux ayant terminés l'étude CS2 ainsi que quelques patients pour lesquels le médecin référent et le sponsor ont jugé pertinent de les inclure.

Dans l'étude CS2, 172 patients ont été inclus dont 113/173 (65,7 %) avec une polyneuropathie de stade I et 60/172 (34,3 %) avec une polyneuropathie de stade II. Les résultats ont été statistiquement significatifs en faveur du groupe inotersen par rapport au groupe placebo sur les 2 co-critères de jugements principaux:

- Différence des moindres carrés sur la variation du score d'invalidité de la neuropathie mNIS+7 de -19,73 (IC95% = [- 26,43 ; -13,03] p = 4x10<sup>-8</sup>)
- Différence des moindres carrés sur la variation du score de qualité de vie NORFOLK-QoL-DN de -11,68 (IC95% = [-18,29 ; -5,06] p = 0,0006)

Les analyses de ces 2 scores, réalisées dans la population PP et les analyses de sensibilité avec différentes méthodes d'imputation utilisées, en incluant ou excluant certaines catégories de patients ont été concordantes avec l'analyse principale (p< 0,001).

Les analyses stratifiées pour ces 2 scores en fonction de la présence de la mutation V30M, du traitement préalable ou en fonction de la polyneuropathie de stade 1 ou stade 2, n'ont pas suggéré de différence excepté pour le score mNIS+7 concernant le stade de polyneuropathie où il a été suggéré une différence d'effet en fonction ont suggéré une différence entre les 2 groupes avec un effet plus important observé chez les patients ayant une polyneuropathie de stade 2 (différence versus placebo de -29,12 (IC95% = [-40,22 ; -18,02] p< 0,001) par rapport à la polyneuropathie de stade 1 (différence versus placebo de -14,20 (IC95% = [-22,50 ; - 5,91] p< 0,001), p = 0,035.

La fonction cardiaque a été évaluée par des critères échographiques dans une sous-population de patients (avec épaisseur de la paroi du ventricule gauche ≥ 1,3 cm). Il s'agissait d'un des critères de jugement secondaires. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces critères sur la fonction cardiaque ne sont pas retenus.

Durant l'étude CS2, 171/172 (99,4 %) patients ont présenté au moins un événement indésirable. Le nombre de patients avec au moins un effet indésirable grave a été de 8/112 (7,1 %) (11 événements) dans le groupe inotersen et 1/60 (1,7 %) (1 événement) dans le groupe placebo. Les effets indésirables grave du groupe inotersen ont été un accident vasculaire cérébral, une hémorragie intracrânienne, une myéopathie, 2 glomérulonéphrites, une insuffisance rénale aigue, une néphrite tubulo-interstitielle, 2 thrombocytopénies, une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire.

Au total, durant l'étude, 5/112 (4,5 %) patients sont décédés dans le groupe inotersen et 0/60 dans le groupe placebo. Pour 4 patients, le décès était jugé cohérent avec l'évolution de l'amylose à transthyrétine héréditaire ou avec une complication d'une autre maladie existante et ont été considérés comme non relié au traitement. Le 5<sup>ème</sup> cas de décès correspond à une hémorragie intracrânienne, possiblement relié au médicament, ce qui a conduit à une surveillance plus rapprochée des plaquettes (amendement au protocole).

En date du 15 septembre 2017, dans un rapport de l'étude d'extension CS3, le nombre de patients présentant des événements indésirables était de 122/134 (91 %). Le nombre de patients ayant eu un événement indésirable grave a été de 31/134 (23,1 %) et pour 3/134 (2,2 %) patients il s'agissait d'effet indésirable relié au traitement : nausée, malaise, insuffisance rénale. Dans cette

<sup>20</sup> Benson MD, Waddington-Cruz M et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018; 379:22-31.

étude d'extension, 5 nouveaux cas de décès ont été rapportés comme non reliés au traitement et jugés cohérent avec la progression de la maladie ou des complications de la maladie.

Concernant l'immunogénicité, au total sur l'ensemble de la durée des études CS2 et CS3, 57/134 patients (42,5 %) avaient développé des anticorps dirigés contre l'inotersen. Il a été suggéré que le pourcentage de patients ayant un événement indésirable en ayant développé des anticorps dirigés contre l'inotersen n'était pas  $\geq 10\%$  que ce pourcentage chez les patients n'ayant pas développé d'anticorps. Dans le RCP, rubrique 4.8 Effets indésirables, il est indiqué : « Il n'a pas été observé d'effet de la présence d'anticorps anti-médicament sur les propriétés pharmacocinétiques (Cmax, ASC ou demi-vie) et l'efficacité de l'inotersen, mais les patients ayant des anticorps anti-médicament ont présenté plus de réactions au site d'injection ».

Une ATU de cohorte a été accordée le 21 juin 2018. En date du 11 février 2019, 6 patients ont été inclus.

#### **Discussion :**

L'étude de phase III a conclu à une supériorité de l'inotersen par rapport au placebo sur la base de la variation du score mNIS+7 à 65 semaines (échelle de 0 à 346 points), avec une différence intergroupe de 19,73 points en faveur de l'inotersen. La Commission salue la qualité méthodologique de l'étude, comparative, randomisée, en double aveugle, incluant la qualité de vie dans les co-critères de jugement principaux.

Pour autant, le choix du score mNIS+7 à 65 semaines, l'un des co-critères de jugement principal, appelle les remarques suivantes :

- le score mNIS+7 correspond au score NIS enrichi d'autres variables ; bien que le score mNIS+7 ait été développé spécifiquement pour la polyneuropathie amyloïde et testé dans quelques études, seul le score NIS dispose d'une validation scientifique dans l'évaluation clinique des polyneuropathies ; si les données sur la fiabilité du score NIS sont jugées rassurantes par la CT, la fiabilité des paramètres neurophysiologiques du score mNIS+7 est incertaine, pouvant conduire à une variabilité des mesures. Toutefois ces paramètres neurophysiologiques ne contribuent que modestement à l'échelle mNIS+7, et ont donc un faible impact sur le résultat obtenu.
- le seuil de significativité clinique du score mNIS+7, considérant l'addition des sous-scores de poids très variables (échelle des sous-scores allant de 2 points à 192 points), est à ce jour encore mal établi.

Par ailleurs, le délai d'étude de 65 semaines ne permet pas de connaître le maintien de l'efficacité et la tolérance de l'inotersen à long terme dans cette maladie.

En termes de quantité d'effet, les données obtenues sur le score mNIS+7 permettent de conclure à une moindre dégradation de la polyneuropathie avec TEGSEDI (passage en médiane de 76,83 à 79,03 points) au regard des données du placebo (passage en médiane de 74,66 à 113,88 points). En particulier, une amélioration ou stabilité de ce score a été établie pour 31/106 (29,2 %) des patients dans le groupe inotersen contre 10/59 (16,9 %) dans le groupe placebo, ce qui est considéré comme cliniquement pertinent.

Les résultats sont à confirmer au long terme dans les études de suivi en cours.

Les résultats de la variation du score NORFOLK-QoL-DN à 65 semaines démontrent une amélioration modeste de la qualité de vie dans le groupe TEGSEDI (passage de 47,00 à 41,50 points) au regard des données du placebo qui montrent une dégradation de la qualité de vie (passage en médiane de 47,56 à 64,84 points).

La Commission regrette que les critères d'évaluation de la fonction cardiaque aient été de nature exploratoire considérant leur pertinence clinique dans cette maladie. En conséquence, l'effet de TEGSEDI sur l'évolution de la fonction cardiaque n'est pas connu.

Enfin, le laboratoire n'a fourni aucune donnée, ni sur l'impact de l'inotersen sur le recours à la greffe hépatique et son efficacité ni sur la mortalité dans une maladie dont l'espérance de vie est fortement diminuée.

Le profil de tolérance de cette spécialité nécessite un suivi de la numération plaquettaire pour adapter le traitement et prévenir la survenue de thrombocytopénies, ainsi qu'un suivi de la fonction rénale pour prévenir la survenue de glomérulonéphrite.

### **Conclusion**

En conséquence, TEGSEDI (inotersen) apporte une réponse partielle au besoin médical très partiellement couvert au stade 1 et non couvert au stade 2 de la polyneuropathie chez les patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire.

## **08.6 Programme d'études**

Plusieurs études ont été demandées au moment de l'octroi de l'AMM concernant la tolérance et l'adhérence des patients aux modalités de suivi:

- Suivi de tolérance dans une cohorte multicentrique, observationnel. Ce suivi comprend des analyses biologiques (plaquettes), les effets indésirables (notamment atteinte oculaire et rénale), les modifications de traitement. Les données de cette cohorte seront comparées aux patients non traités par TEGSEDI et aux données existantes sur l'histoire naturelle de la maladie. L'objectif est de mettre en perspective les effets liés à TEGSEDI et ceux inhérents à la maladie.
- Analyse rétrospective de type PASS (Post Authorisation Safety Study), pour évaluer l'adhérence et l'efficacité des modalités de contrôle des plaquettes proposées, les seuils de contrôle, les adaptations posologiques et l'initiation de la corticothérapie en cas de thrombopénie sévère. Cette étude n'était pas commencée lors de l'instruction de ce dossier.
- Etude d'extension CS3. Une analyse périodique est prévue notamment concernant la mesure des taux de plaquettes et les atteintes rénales. Etude en cours.

## **09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

---

La prise en charge de la maladie comprend l'ensemble des traitements visant à réduire les symptômes de la maladie tels que les douleurs neurogènes, troubles urinaires, troubles digestifs, impuissance, hypotension orthostatique.

A ce jour, un seul médicament, visant la cause de la maladie est disponible en France, il s'agit de VYNDAQEL (tafamidis), un stabilisateur du tétramère de TTR, indiqué dans la polyneuropathie de stade I chez les patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire. Cependant, l'efficacité du tafamidis pour ralentir le déficit neurologique périphérique n'a pas été démontrée et les informations disponibles pour ce produit sont limitées aux patients au stade précoce en cas de mutation V30M<sup>7</sup>.

La transplantation hépatique<sup>5</sup> 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 inférieure à 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<sup>2,6</sup>. La transplantation hépatique vise à prévenir la formation de nouveaux dépôts amyloïdes en supprimant la principale source de TTR mutée. Des greffes rénales ou cardiaques peuvent être envisagées chez les patients les plus sévèrement atteints.

## **Place de TEGSEDI dans la stratégie thérapeutique**

Compte tenu :

- de son efficacité démontrée sur une échelle d'invalidité de la polyneuropathie avec une moindre dégradation de celle-ci par rapport au placebo à 66 semaines,
- de son impact démontré sur la qualité de vie,
- mais au regard de son profil de tolérance marqué par :
  - un risque de thrombopénies pouvant être graves voire fatales (1 décès dans l'étude clinique), dont le mécanisme d'action est insuffisamment expliqué.
  - un risque de glomérulonéphrite nécessitant une surveillance de la fonction rénale.
  - et de l'existence d'une alternative (ONPATTRO) au profil de tolérance différent et considéré comme plus favorable (réactions au site à l'injection) à court terme,

La Commission considère que TEGSEDI est un traitement de deuxième intention, chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO, dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

La Commission rappelle qu'un suivi régulier de la numération plaquettaire et une surveillance de la fonction rénale sont nécessaires.

La Commission regrette l'absence de donnée robuste étayant l'efficacité de TEGSEDI sur l'amélioration de la fonction cardiaque ainsi que l'absence de donnée, à ce stade, sur la mortalité alors que ces critères de jugement sont pertinents dans cette maladie dont l'espérance de vie est fortement diminuée.

Par ailleurs, la Commission précise que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues à court terme. Des études de suivi en cours, demandées dans le cadre de l'AMM, pourront permettre de mieux appréhender le profil de tolérance.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

# 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

## 010.1 Service Médical Rendu

- L'amylose à transthyrétine héréditaire (TTR) avec polyneuropathie de stades 1 ou 2 est une maladie rare, grave, invalidante et d'évolution fatale.
- Il s'agit d'un traitement préventif de la formation de nouveaux dépôts amyloïdes.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important au regard de la démonstration de la supériorité de l'inotersen par rapport au placebo avec une moindre dégradation de la polyneuropathie sur la base du score mNIS+7 à 66 semaines, sans donnée sur une réduction de la morbi-mortalité, et considérant le profil de tolérance à court terme et les incertitudes sur la tolérance et le maintien de l'efficacité à moyen et long terme.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- TEGSEDI est un traitement de deuxième intention dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, en raison de son profil de tolérance.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu:

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence avec 47 / 100 000 patients en Europe en 2014,
- du besoin médical très partiellement couvert dans la polyneuropathie de stade I, et du besoin médical non couvert dans la polyneuropathie de stade II,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, d'une moindre dégradation de la polyneuropathie sur la base du score mNIS+7 à 65 semaines par rapport au placebo, sans donnée sur une réduction de la morbi-mortalité,
- d'un impact modeste démontré sur la qualité de vie via l'autoquestionnaire NORFOLK-QoL-DN après 65 semaines de traitement par rapport au placebo,
- du profil de tolérance qui nécessite un suivi de la numération plaquettaire pour adapter le traitement et prévenir la survenue de thrombocytopénie, ainsi qu'un suivi de la fonction rénale pour prévenir la survenue de glomérulonéphrite,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins, malgré un schéma d'administration hebdomadaire par voie sous cutanée,

TEGSEDI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TEGSEDI est important dans l'indication de l'AMM.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration dans une étude de phase III de la supériorité d'inotersen par rapport au placebo, chez des patients ayant une amylose héréditaire à transthyrétine, avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2,
- la variation du score mNIS+7 (critère de jugement principal) portant sur l'invalidité de la neuropathie, avec une amélioration ou stabilité de ce score pour 31/106 (29,2 %) des patients dans le groupe inotersen contre 10/59 (16,9 %) dans le groupe placebo, ce qui est considéré comme cliniquement pertinent,
- l'impact modeste démontré sur la qualité de vie des patients avec l'autoquestionnaire NORFOLK-QoL-DN utilisé comme co-critère de jugement principal,

- le profil de tolérance à court terme marqué par un risque de thrombopénie potentiellement fatale (1 décès dans l'étude), dont le mécanisme d'action est insuffisamment expliqué, ainsi que par un risque de glomérulonéphrite,
  - le besoin médical très partiellement couvert dans la polyneuropathie de stade I, et le besoin médical non couvert dans la polyneuropathie de stade II,
- la Commission considère que TEGSEDI (inotersen) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la stratégie thérapeutique (à l'exclusion d'ONPATTRO) des patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 dans l'amylose héréditaire à transthyrétine.

## 010.3 Population cible

La population cible d'ONPATTRO correspond au nombre de patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2.

Il existe une importante hétérogénéité des données sur la prévalence de l'amylose héréditaire à transthyrétine selon les pays, et peu de données épidémiologiques fiables sur la prévalence de cette maladie en France.

Selon une publication du réseau européen ATTReuNET, en 2014, le nombre de patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire symptomatiques était estimé à 500 en France<sup>1</sup>.

D'après avis d'expert, la population cible est au maximum de 500 patients.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

► **Demande de données**

La Commission souhaite être tenue informée des résultats des études de suivi demandées dans le cadre de l'AMM.