



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Vutrisiran (Amvuttra)

Indication : Dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 chez l'adulte atteint d'amylose héréditaire à transthyrétine.

Promoteur : Anylam Pharmaceuticals

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Amvuttra?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Amvuttra dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 chez l'adulte atteint d'amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Amvuttra ne doit être remboursé que chez les adultes atteints d'ATTRh confirmée génétiquement ayant une polyneuropathie de stade 1 ou 2, présentant des symptômes précoces de neuropathie, mais aucun symptôme d'insuffisance cardiaque grave, et n'ayant pas reçu de greffe de foie. La réponse au traitement devrait être évaluée tous les six mois pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement par Amvuttra. Le traitement devrait cesser chez les patients qui sont alités pour de bon et ont besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne ou qui reçoivent des soins de fin de vie.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Amvuttra ne doit être remboursé que si le patient est suivi par un spécialiste possédant de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge de la polyneuropathie associée à l'ATTRh. Il ne doit pas être remboursé s'il est utilisé en combinaison avec des médicaments à base d'acide ribonucléique interférent ou avec des stabilisateurs de la transthyrétine. De plus, son coût doit être réduit de sorte que le traitement ne coûte pas plus cher que les autres médicaments utilisés dans le traitement de l'ATTRh.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes provenant d'un essai clinique montrent que, chez les patients atteints de polyneuropathie associée à une ATTRh, le traitement par Amvuttra améliore la fonction neurologique et la qualité de vie relatives à la neuropathie et réduit l'incapacité attribuable à la neuropathie, comparativement au traitement par un placebo. En outre, les résultats de l'essai laissent entendre qu'Amvuttra aurait une efficacité et une innocuité semblables à l'option thérapeutique actuellement offerte, le patisiran.
- Amvuttra s'administre par voie sous-cutanée à intervalles peu fréquents. Il peut être administré au domicile des patients, ce qui répond à un besoin soulevé par les patients.



Résumé

- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS des données d'économie de la santé, Amvuttra ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un coût plus élevé par rapport à l'option la moins chère remboursée dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'ATTRh.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Amvuttra devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 23,8 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'amylose héréditaire à transthyrétine?

L'ATTRh est une maladie causée par des altérations dans le gène codant pour une protéine appelée transthyrétine. Ces modifications génétiques donnent lieu à une protéine anormale dite amyloïde qui s'accumule dans les organes et dans les nerfs périphériques, ce qui entraîne un dysfonctionnement des organes ainsi que des lésions nerveuses. Chez les patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh, les dépôts amyloïdes se forment principalement dans les nerfs périphériques. L'ATTRh, qui touche environ 10 000 personnes dans le monde, est considérée comme une maladie rare.

Besoins non comblés en contexte d'amylose héréditaire à transthyrétine

Les patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh ont besoin de traitements efficaces qui ralentissent la progression de la maladie, présentent un faible risque d'évènements indésirables (EI), ont une voie d'administration pratique et s'administrent à intervalles peu fréquents.

Combien coûte Amvuttra?

On s'attend à ce que le traitement par Amvuttra coûte annuellement environ 572 164 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du vutrisiran dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 chez l'adulte atteint d'amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh), sous réserve des conditions énumérées dans le [tableau 1](#).

Justification

Des données probantes issues d'un essai clinique ouvert multicentrique de phase III (HELIOS-A) montrent que, comparativement à un placebo (groupe témoin externe provenant de l'essai APOLLO), le traitement par le vutrisiran entraîne un bénéfice clinique supérieur chez les adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh. Après 18 mois, par rapport au placebo, le vutrisiran est associé à des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique de la fonction neurologique, mesurée par le score modifié de déficience liée à la neuropathie mNIS+7 (*Neuropathy Impairment Score +7*) (différence moyenne entre les groupes = -28,6 points; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -34,0 à -23,1), de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), mesurée par le questionnaire de Norfolk sur la qualité de vie associée à une neuropathie diabétique QoL DN (*Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*) (différence moyenne entre les groupes = -21,0 points; IC à 95 % de -27,1 à -14,9), et de l'incapacité, mesurée sur l'échelle d'incapacité globale de Rasch-built R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*) (différence moyenne entre les groupes = 8,4 points; IC à 95 % de 6,5 à 10,4). Le score d'incapacité associé à la polyneuropathie PND (*Polyneuropathy Disability*), un critère d'évaluation exploratoire, semble confirmer les bienfaits observés avec le vutrisiran comparativement au placebo.

Le CCEM se penche sur les données probantes disponibles concernant l'efficacité comparative du vutrisiran et de l'option de traitement actuelle, le patisiran. L'essai HELIOS-A démontre la non-infériorité statistiquement significative (c.-à-d. que la marge de non-infériorité de 10 % est atteinte) du vutrisiran comparativement au patisiran (groupe au sein de l'étude) quant à la réduction en pourcentage du taux de transthyrétine sérique au mois 18 (différence médiane entre les groupes = 5,28 %; IC à 95 % de 1,17 % à 9,25 %). Ces résultats sont confirmés par une analyse ultérieure de l'essai HELIOS-A, selon laquelle les améliorations associées au vutrisiran pour ce qui est des critères d'évaluation de l'efficacité (score mNIS+7, score QoL-DN de Norfolk, et échelle R-ODS) sont semblables à celles observées dans le groupe recevant le patisiran au sein de l'étude. Bien que plusieurs limites minent une comparaison de traitements indirecte entre le vutrisiran et le patisiran, les résultats relatifs aux critères d'évaluation de l'efficacité (scores PND, mNIS+7, et QoL-DN de Norfolk) ne semblent pas révéler de tendance de supériorité de l'un ou l'autre des médicaments.

Les patients font valoir un besoin de traitements offrant une voie d'administration pratique et une administration à intervalles peu fréquents, et associés à un faible risque d'EI, notamment de chutes. Le vutrisiran répond à certains de ces besoins, comme il s'administre par voie sous-cutanée à intervalles espacés et peut être administré au domicile des patients. Cependant, il n'y a pas de données probantes sur l'incidence de l'aspect pratique de l'administration sur les critères d'évaluation de l'efficacité. Le vutrisiran a un profil d'innocuité semblable à celui du patisiran, et aucune nouvelle préoccupation d'innocuité n'est

soulevée; toutefois, il persiste une incertitude étant donné l'absence de données à long terme et la taille relativement petite des échantillons.

Au prix indiqué par le promoteur pour le vutrisiran et aux prix courants accessibles au public pour les comparateurs, le vutrisiran coûte plus cher que les traitements actuellement offerts dans l'indication à l'étude. Comme il n'y a pas suffisamment de données probantes indiquant que le vutrisiran serait plus efficace que ses comparateurs, le coût total du traitement par le vutrisiran ne doit pas dépasser celui du traitement le moins cher remboursé en contexte de polyneuropathie associée à l'ATTRh.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le vutrisiran est remboursé chez les patients adultes présentant une polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh confirmée génétiquement présentant des symptômes précoces de neuropathie, ce qui se définit comme suit : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Stade PND I à ≤ IIIB, ou PAF de stade I ou II. 1.2. Absence de symptômes d'insuffisance cardiaque grave (classe III ou IV de la NYHA). 1.3. Pas de greffe de foie antérieure. 	Dans l'essai HELIOS-A, le vutrisiran entraîne des bienfaits d'importance clinique chez les patients atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh, comparativement à un placebo. Les patients ayant une polyneuropathie avancée (stade PND IV ou PAF de stade III) et ceux ayant reçu une greffe de foie étaient exclus de l'essai HELIOS; il n'y a donc pas de données probantes appuyant le recours au vutrisiran chez ces patients.	L'analyse génétique est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'ATTRh, afin de distinguer cette forme d'amylose des autres.
Renouveau		
2. Une première évaluation clinique de la réponse au traitement a lieu neuf mois après le début du traitement. Par la suite, la réponse est évaluée tous les six mois pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement.	D'après le clinicien expert, la capacité fonctionnelle globale des patients, leur qualité de vie et leur capacité à effectuer les activités quotidiennes sont déterminées par l'examen détaillé du dossier clinique. La poursuite des évaluations cliniques permet de bien surveiller la réponse au traitement. Par ailleurs, le suivi des taux de transthyrétine fait souvent partie du suivi de la réponse au traitement. La fréquence des évaluations dépend de la gravité de la maladie (si le patient présente peu ou pas de symptômes, une évaluation annuelle est acceptable); chez les patients ayant une maladie active, une évaluation tous les trois ou six mois est appropriée.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Cessation		
3. Le traitement par le vutrisiran cesse dans l'un ou l'autre des cas suivants : 3.1. le patient est alité pour de bon et a besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne; 3.2. le patient reçoit des soins de fin de vie.	Nous n'avons pas trouvé de données probantes démontrant qu'il serait efficace de poursuivre le traitement par le vutrisiran après la progression de la maladie.	—
Prescription		
4. La prise en charge relève d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la polyneuropathie associée à l'ATTRh.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
5. Le vutrisiran n'est pas combiné avec un autre médicament à base d'acide ribonucléique interférent ou avec un stabilisateur de la transthyrétine utilisé dans le traitement de l'ATTRh.	Il n'y a pas de données étayant l'efficacité et l'innocuité du vutrisiran utilisé en combinaison avec un autre médicament à base d'acide ribonucléique interférent ou avec un stabilisateur de la transthyrétine.	—
Prix		
6. Le prix du vutrisiran est négocié de manière à ce que le coût du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement le moins cher remboursé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'ATTRh.	Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un prix plus élevé pour le vutrisiran que pour le traitement le moins cher remboursé dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'ATTRh.	—

ATTRh = amylose héréditaire à transthyrétine; NYHA = New York Heart Association; PAF = polyneuropathie amyloïde familiale; PND = Polyneuropathy Disability

Points de discussion

- Le Comité examine le vutrisiran à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS](#) (lien en anglais). Le CCEM prend acte de la rareté de la maladie; cependant, étant donné l'existence d'autres options de traitement remboursées dans la plupart des provinces et des territoires, il conclut que les critères utilisés pour permettre une plus grande incertitude dans les données probantes ne sont pas satisfaits.
- Le clinicien expert exprime que parmi les traitements actuellement offerts, le patisiran est le plus souvent utilisé chez les patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh. Ce traitement

s'administre par voie intraveineuse toutes les trois semaines, et chaque perfusion dure [REDACTED]. Les observations des patients et du clinicien expert mettent en évidence un besoin de traitements efficaces offrant une voie d'administration plus pratique, une fréquence d'administration espacée, un plus grand accès pour les patients et un allègement du fardeau sur les aidants. Le vutrisiran, qui s'administre par voie sous-cutanée tous les trois mois, chaque administration durant [REDACTED], pourrait répondre à ce besoin. Cependant, le Comité conclut qu'il n'y a pas de données probantes évaluant l'incidence de cette administration plus pratique sur les critères d'évaluation de l'efficacité.

- L'inotersen est une autre option de traitement actuellement offerte aux patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh. Étant donné l'absence de données probantes comparatives robustes sur les différents traitements dans l'indication à l'étude, le choix du traitement repose sur des facteurs relatifs à la disponibilité, à la voie et à la fréquence d'administration, à la préférence des patients et aux contraindications. Les analyses présentées par le promoteur étudiant l'efficacité comparative du vutrisiran et de l'inotersen comportent d'importantes limites (notamment l'hétérogénéité des plans d'étude et des populations, l'absence de données exhaustives évaluant l'hétérogénéité clinique et de vastes intervalles de crédibilité), de sorte qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur les bénéfices du vutrisiran comparativement à l'inotersen.
- Les patients souhaitent disposer de traitements présentant un faible risque d'EI, notamment de chutes. Dans l'essai HELIOS-A, la plupart des EI étaient de gravité légère ou modérée, et une proportion relativement faible de patients des deux groupes a cessé le traitement en raison d'EI. Le clinicien expert estime que la nature et le type d'EI semblent correspondre à ce qu'on attendrait chez cette population et s'attend à ce que le profil d'innocuité du vutrisiran soit semblable à celui du patisiran. Il persiste une incertitude relativement aux EI en l'absence de données à long terme sur l'innocuité et en raison de la taille relativement petite des échantillons des études retenues.
- Comme la maladie est hétérogène dans ses manifestations, il se pourrait que le vutrisiran soit utilisé chez des patients présentant des symptômes cardiaques. Tous les patients participant à l'étude HELIOS-A appartenaient à la classe NYHA I ou II, l'étude excluant les patients des classes NYHA III et IV. L'essai HELIOS-A n'était pas conçu pour évaluer les critères d'évaluation de l'efficacité de nature cardiaque; l'incidence du vutrisiran sur les biomarqueurs cardiaques et les paramètres à l'échocardiographie a été évaluée dans des analyses exploratoires. Par conséquent, le bénéfice potentiel du vutrisiran sur le plan cardiaque chez les patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh est incertain.
- On ne connaît pas avec certitude le nombre de patients qui seraient admissibles au traitement par le vutrisiran. L'impact budgétaire estimé par le promoteur pour le remboursement du vutrisiran dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'ATTRh repose sur le nombre de patients actuellement traités par le patisiran ou l'inotersen contre une polyneuropathie associée à l'ATTRh; cependant, d'après les estimations trouvées dans la documentation, il se peut que la prévalence de la maladie au Canada soit supérieure à celle estimée par le promoteur. Si la prévalence de la polyneuropathie associée à l'ATTRh se trouve à être plus élevée que les estimations, l'impact budgétaire du remboursement du vutrisiran sera plus important.



Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 23 novembre 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.