

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 OCTOBRE 2019

tafamidis
VYNDAQEL 20 mg, capsule molle

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication de l'AMM.

Service médical rendu désormais important (auparavant il était modéré) dans l'indication de l'AMM.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la stratégie thérapeutique qui comprend la prise en charge symptomatique (à l'exclusion d'ONPATTRO et de TEGSEDI).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Compte tenu :

- des nouvelles données disponibles pour VYNDAQEL dans l'indication de la polyneuropathie amyloïde qui bien que de faible niveau de preuve permettent de caractériser son profil de tolérance et d'utilisation avec un recul de plusieurs années ;
- de la disponibilité partielle des deux alternatives, ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen), récemment évaluées par la Commission ayant prouvé leur efficacité sur la polyneuropathie de stade 1 avec un bon niveau de preuve ;

VYNDAQEL (tafamidis) reste une option thérapeutique dans la polyneuropathie de stade 1 dans l'hATTR.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible à la demande de la Commission Renouvellement de l'inscription
Indication concernée	« Traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique »
SMR	Important.
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des données observationnelles assorties de limites méthodologiques qui suggèrent, avec un recul de plusieurs années, un maintien de l'efficacité, bien que la quantité d'effet ne puisse être caractérisée ; - de l'absence de données de comparaison versus ONPATTRO (patisiran) ou TEGSEDI (inotersen) ; - du profil de tolérance rassurant, avec un recul sur plusieurs années ; - du besoin médical partiellement couvert dans cette maladie rare ; la Commission considère que VYNDAQEL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique qui comprend la prise en charge symptomatique (à l'exclusion d'ONPATTRO et de TEGSEDI).
ISP	VYNDAQEL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données disponibles pour VYNDAQEL dans l'indication de la polyneuropathie amyloïde qui bien que de faible niveau de preuve permettent de caractériser son profil de tolérance et d'utilisation avec un recul de plusieurs années ; - de la disponibilité partielle des deux alternatives, ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen), récemment évaluées par la Commission ayant prouvé leur efficacité sur la polyneuropathie de stade 1 avec un bon niveau de preuve ; VYNDAQEL (tafamidis) reste une option thérapeutique dans la polyneuropathie de stade 1 dans l'hATTR.
Population cible	La population cible de VYNDAQEL est au maximum de 500 patients. Cette population est surestimée car elle correspond à l'ensemble des patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire avec une forme polyneuropathique (stade 1 à 3).

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de VYNDAQEL (tafamidis) dans le cadre :

- d'une réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) à la demande de la commission de la Transparence sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités,
- du renouvellement d'inscription de VYNDAQEL (tafamidis) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (pour une durée de 5 ans à compter du 10/09/2014 (JO du 10/09/2014),

dans l'indication du « traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique ».

VYNDAQEL (tafamidis) a obtenu l'AMM dans cette indication le 16 novembre 2011 sous « conditions exceptionnelles » : étant donné la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir une information complète sur ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a demandé au laboratoire de fournir annuellement un rapport contenant toute nouvelle information disponible. A ce jour, 7 réévaluations annuelles sont disponibles, la dernière couvrant la période du 2 août 2017 au 1^{er} août 2018. De plus, une étude sur la base du registre THAOS (étude B3461029), a été demandée par l'EMA concernant l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de VYNDAQEL chez des patients non porteurs de la mutation V30M, l'étude de phase III analysée dans le dossier d'AMM ayant inclus uniquement des patients porteurs de cette mutation.

Dans son avis du 11 avril 2012, la commission de la Transparence a évalué VYNDAQEL (tafamidis) et lui a attribué un SMR modéré et une ASMR de niveau IV (mineure) dans la prise en charge des patients adultes ayant une amylose à transthyrétine. La Commission a notamment souligné que « 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 ».

Elle a de plus demandé « d'être tenue informée des résultats de la réévaluation annuelle de VYNDAQEL par l'EMA, notamment en termes de tolérance hépatique et en termes d'efficacité dans la population des patients non V30M ».

Il est à noter qu'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) a été octroyée à VYNDAQEL depuis le 28/11/2018 dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sénile, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III. Une demande d'extension d'indication dans l'amylose cardiaque à transthyrétine, sénile et héréditaire, a été déposée à l'EMA le 7 janvier 2019, mais à ce jour le laboratoire ne dispose pas d'AMM dans cette indication.

Pour information, la Commission a examiné deux autres médicaments dans le traitement de la polyneuropathie à transthyrétine :

- ONPATTRO (patisiran) indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. L'AMM a été octroyé le 27/08/2018. La commission de la Transparence a rendu un avis le 20/03/2019 et a attribué un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Ce médicament n'est pris en charge à ce jour que dans le cadre du post-ATU pour les patients de stade 2. Pour les patients de stade 1, il n'y a pas de prise en charge pour les nouveaux patients.
- TEGSEDI (inotersen) 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). L'AMM a été octroyé le 06/07/2018. La commission de la Transparence a rendu un avis le 17/04/2019 et a attribué un SMR important et une ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique (à l'exclusion d'ONPATTRO). Ce médicament n'est pris en charge à ce jour que dans le cadre du post-ATU pour les patients de stade 2. Pour les patients de stade 1, il n'y a pas de prise en charge pour les nouveaux patients.

L'amylose est une maladie rare, dont la prévalence mondiale est de 1 / 10⁶, et de 0,47 / 10⁶ en Europe en 2014, avec une hétérogénéité selon les pays, et une prédominance dans certaines régions endémiques comme le Nord du Portugal (1 / 1 000 à 1 / 10 000)¹. 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^{1,2}.

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 symptômes².

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 patients³. 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 3².
- 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.

Par ailleurs, un amaigrissement inexplicé 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 associée⁵.

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 familiaux⁴.

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 à² :

- l'examen clinique,
- les explorations neurophysiologiques (EMG et exploration des petites fibres),

¹ 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

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

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

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

- 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 hépatique⁵ 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^{2,6}. 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^{2,6}.

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

A ce jour, trois médicaments ont l'AMM en France :

- VYNDAQEL (tafamidis), indiqué dans la polyneuropathie de stade I chez les patients ayant une amylose à transthyréline héréditaire. L'AMM a été octroyé le 16/11/2011. La commission de la Transparence a rendu un avis le 11/04/2012 et a attribué un SMR modéré et une ASMR IV dans la prise en charge des patients adultes ayant une amylose à transthyréline. Ce médicament est pris en charge par la solidarité nationale.
- ONPATTRO (patisiran) indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. L'AMM a été octroyé le 27/08/2018. La Commission de la Transparence a rendu un avis le 20/03/2019 et a attribué un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Ce médicament n'est pris en charge à ce jour que dans le cadre de la post-ATU pour les patients de stade 2. Pour les patients de stade 1, il n'y a pas de prise en charge pour les nouveaux patients.
- TEGSEDI (inotersen) indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyréline héréditaire (hATTR). L'AMM a été octroyé le 06/07/2018. La commission de la Transparence a rendu un avis le 17/04/2019 et a attribué un SMR important et une ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique (à l'exclusion d'ONPATTRO). Ce médicament n'est pris en charge à ce jour que dans le cadre de la post-ATU pour les patients de stade 2. Pour les patients de stade 1, il n'y a pas de prise en charge pour les nouveaux patients.

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.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, ONPATTRO, TEGSEDI et VYNDAQEL, bien que seul VYNDAQEL soit pleinement pris en charge par la solidarité nationale. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces.

⁵ [INTERNET] Consulté le 13/11/2018 http://www.amylose.asso.fr/amylose_hereditaire.php

⁶ 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.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments indiqués dans le traitement de l'amylose à transthyrétine héréditaire chez les patients adultes atteints de polyneuropathies de stade 1.

03.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge ⁷
ONPATTRO (patisiran) <i>Alynlam</i>	Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	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.	Non pris en charge à ce jour (18/09/2019)
TEGSEDI (inotersen) <i>Akcea</i>	Traitement de la polyneuropathie de stades 1 ou 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire	17/04/2019	Important	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.	Non pris en charge à ce jour (18/09/2019)

03.2 Comparateurs non médicamenteux

La transplantation hépatique⁵ 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^{2,6}.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VYNDAQEL sont les médicaments cités dans le tableau.

⁷ D'après la base des médicaments et informations tarifaires de la CNAMTS

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Belgique	Oui (2011)	Population de l'AMM
Bulgarie		
Danemark		
Finlande		
Allemagne		
Grèce		
Italie		
Luxembourg		
Pays-Bas		
Norvège		
Portugal		
Roumanie		
Espagne		
Argentine		
Corée du Sud	Oui (2015)	
Israël		
Macédoine	Oui (2017)	
Hong-Kong		
Japon	Oui (2013)	<p>Traitement visant à retarder l'atteinte neurologique périphérique chez les patients atteints de NAF-TTR.</p> <p>Précautions d'utilisation:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'efficacité et la sécurité chez des patients NAF-TTR sévère (patients nécessitant une assistance de routine pour les soins ambulatoires) n'ont pas été établies (les données sont limitées dans les études cliniques). 2. L'efficacité et la sécurité d'emploi dans NAF-TTR non Val30Met n'ont pas été établies (les données sont limitées dans les études cliniques). 3. La tolérance et l'efficacité chez les patients greffés du foie n'ont pas été établies (aucune donnée disponible dans l'étude clinique).
Mexique	Oui (2013)	Traitement de l'amylose à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie symptomatique afin de retarder l'atteinte neurologique périphérique.
Russie	Oui (2017)	
Brésil	Oui (2016)	Traitement de l'amylose associée à la transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie symptomatique au stade précoce ou intermédiaire afin de retarder l'atteinte neurologique périphérique.

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	11 avril 2012 (inscription)
Indication	VYND AQEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique.
SMR	<p>VYND AQEL est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1.</p> <p>Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique prescrit pour ralentir le déficit neurologique périphérique.</p> <p>Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse spécifique de la maladie et à visée curative. La transplantation hépatique reste le traitement de référence quand elle est possible, mais est cause d'une morbi-mortalité notable. Elle vise à stabiliser les manifestations neurologiques et les autres complications organiques, notamment cardiaques et rénales. Les atteintes oculaires ne semblent pas être influencées par la transplantation hépatique. Des traitements symptomatiques liés à la neuropathie sensitivomotrice et végétative sont aussi prescrits.</p> <p>En conclusion, le service médical rendu par VYND AQEL est modéré.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Le tafamidis (VYND AQEL), administré par voie orale, peut être prescrit pour ralentir le déficit neurologique périphérique dans l'attente d'une transplantation hépatique chez des patients à un stade précoce (stade 1) d'une polyneuropathie symptomatique ou chez les patients ayant une contre-indication à une transplantation hépatique, seul traitement étiologique actuel.
ASMR	VYND AQEL 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 VYND AQEL 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.
Etudes demandées	La Commission souhaite être tenue informée des résultats de la réévaluation annuelle de VYND AQEL par l'EMA, notamment en termes de tolérance hépatique et en termes d'efficacité dans la population des patients non V30M.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les données suivantes pour l'évaluation de l'efficacité de VYNDAQEL :

- les résultats intermédiaires d'une étude de suivi B3461023. Il s'agit d'une étude multicentrique en ouvert, ayant inclus des patients avec mutation V30M ou autre que V30M, et provenant initialement de 3 études déjà analysées par la Commission dans son avis du 11 avril 2012 (Cf 6.1.1 pour le rappel des données) :
 - étude de phase II/III FX-005, comparative versus placebo sur 18 mois,
 - sa phase de suivi en ouvert, FX-006, avec 12 mois supplémentaire,
 - étude de phase II FX1A201, de pharmacodynamie, non comparative.
- les résultats d'une étude ancillaire B3461029 du registre THAOS (B3461001). Cette étude était requise par l'EMA, réalisée spécifiquement chez les patients non porteurs de la mutation V30M.
- les résultats d'études de cohortes, nationales : en Italie (Cortese et al⁸, 2016), au Portugal (Coelho et al⁹, 2018) et en France (Planté-Bordeneuve et al¹⁰, 2017),
- des analyses *post hoc* d'études déjà évaluées par la Commission dans son avis du 11 avril 2012 :
 - Deux analyses *post hoc*^{11,12} des études FX-005 et FX-006, l'une explorant le lien entre Indice de Masse Corporelle modifié et tafamidis et l'autre ré-analysant le score NIS avec des ajustements, en utilisant notamment le score NIS-LL comme une covariable à l'inclusion et en faisant des analyses de sensibilité avec imputations multiples pour les données manquantes de NIS-LL.
 - Une analyse *post hoc* décrite par Gundapaneni et al¹³, 2018 sur la base de l'étude de phase II FX1A201 explorant l'atteinte de la fonction neurologique des patients porteurs ou non porteurs de la mutation V30M.

Ces 3 analyses *post hoc* ne sont pas présentées étant donné le faible niveau de preuve de leur méthodologie.

De plus, le laboratoire a fourni les rapports transmis à l'EMA pour les réévaluations annuelles, qui présentent un état des lieux des différentes études réalisées ou en cours depuis l'AMM. Les données du 7^{ème} rapport de réévaluation annuelle couvrant la période jusqu'au 1^{er} août 2018 ont également été pris en compte pour la mise à jour des données de chaque étude en cours.

⁸ Cortese A, Vita G et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. J Neurol 2016; 263:916-24.

⁹ Coelho T, Inês M et al. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Neurology 2018; 91:e1999-e2009.

¹⁰ Plante-Bordeneuve, V, Gorram F et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. J Neurol 2017; 264:268-76.

¹¹ Suhr OB, Conceição IM et al. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. Neurol Ther 2014 ; 3:101-12.

¹² Keohane D, Schwartz J et al. Tafamidis delays disease progression in patients with early stage transthyretin familial amyloid polyneuropathy: additional supportive analyses from the pivotal trial. Amyloid 2017; 24 :30-36.

¹³ Gundapaneni, BK., Sultan, MB et al. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Eur J Neurol 2018; 25:464-8.

06.1 Efficacité

6.1.1 Rappel des données évaluées dans l'avis de la Commission du 11 avril 2012

► Etude de phase II/III FX-005

« Le tafamidis (VYNDAQEL) a été évalué principalement dans l'étude de phase II/III FX-005, randomisée comparative de supériorité versus placebo, en double aveugle, chez 128 patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine avec une mutation V30M et ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1. L'étude avait pour objectif principal de démontrer l'efficacité du tafamidis pour retarder la progression de la maladie (réponse au traitement selon le score de déficience neuropathique des membres inférieurs NIS-LL) et préserver la qualité de vie des patients (score NORFOLK-QoL-DN).

Après 18 mois de traitement, le tafamidis n'a pas différé du placebo sur les deux critères principaux :

- 45% de patients répondeurs (augmentation par rapport à l'inclusion du score NIS-LL <2 points) dans le groupe tafamidis versus 29,5% de patients répondeurs dans le groupe placebo.
- La variation moyenne du score NORFOLK-QOL-DN de qualité de vie par rapport à l'inclusion, a été de $2,4 \pm 14,6$ dans le groupe tafamidis et de $6,9 \pm 22,9$ dans le groupe placebo.

Une analyse complémentaire prévue au protocole ne considérant pas la transplantation hépatique comme un échec de traitement a montré qu'à 18 mois, 54,7% des patients étaient répondeurs dans le groupe tafamidis versus 36,1% dans le groupe placebo, $p = 0,0367$. Il en est de même dans la population « évaluable pour l'efficacité » c'est-à-dire excluant de l'analyse les patients transplantés (60% versus 38,1% ; $p=0,041$). Les patients du groupe tafamidis semblent avoir eu un maintien de leur qualité de vie mesuré par le score QOL-DN alors que les patients sous placebo ont eu une détérioration de leur qualité de vie selon ce score. »

► Etude de suivi FX-006

Une étude de suivi, en ouvert FX-006, a inclus 86 des 91 patients ayant terminé les 18 mois de traitement de l'étude FX-005. Ils ont reçu 20 mg/j de tafamidis pendant 12 mois supplémentaires. L'objectif principal était de recueillir des données relatives aux effets indésirables du tafamidis. Compte tenu de la faible prévalence de la maladie, les résultats d'efficacité de la phase d'extension n'étaient présentés qu'à titre informatif. Ces données ont suggéré que le pourcentage de changement du score NIS-LL pendant les 12 mois de traitement a été similaire à celui observé chez les patients randomisés et traités par tafamidis pendant l'étude FX-005 sur une durée 18 mois et en double aveugle.

► Etude de phase II FX1A-201

L'étude FX1A-201 de phase II, de pharmacodynamie, non comparative, a évalué la stabilisation de la transthyrétine par tafamidis chez des patients porteurs d'une mutation génétique non V30M. En raison de l'objectif de cette étude, seules les données de tolérance avaient été rapportées dans l'avis de la Commission.

Sur la base de ces données d'efficacité les conclusions de la Commission dans son avis du 11 avril 2012 ont été les suivantes :

« La démonstration de l'efficacité du tafamidis n'est donc pas apportée par l'analyse principale et la transposabilité de ces résultats se pose (âge, stade de la maladie, intérêt en cas d'autres mutations génétiques).

Néanmoins les analyses ne considérant pas la transplantation comme un échec au tafamidis suggèrent un ralentissement de la détérioration du déficit neurologique périphérique. »

« La Commission considère que VYNDAQEL 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. »

6.1.2 Nouvelles données d'efficacité

6.1.2.1 Etude de suivi B3461023

L'étude B3461023 est une étude de suivi, multicentrique, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tafamidis à long terme. Les patients, issus des études FX-005, FX-006 ou FX1A-201, ne devaient pas avoir bénéficié d'une transplantation hépatique ou de transplantation cardiaque pour être inclus dans l'étude. Cette étude est toujours en cours, avec une durée totale prévue de 10 ans, la dernière visite du dernier patient étant prévu début 2020.

L'efficacité était évaluée annuellement avec notamment les scores suivants : le NIS ainsi que certaines de ces composantes¹⁴ et le sous-score NIS-LL¹⁵, le questionnaire NORFOLK-QoL-DN¹⁶, l'indice de performance de Karnofsky¹⁷, l'IMC modifié, le mPND¹⁸.

Cette étude est uniquement descriptive, il n'y avait pas d'hypothèse statistique formulée.

► Résultats

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion qui sont décrites proviennent d'une analyse intermédiaire en date du 31 décembre 2014, lors de laquelle 93 patients ont été inclus dans l'étude. Les patients étaient âgés en médiane de 41,6 ans et 50,5 % (47/93) étaient des femmes. L'exposition moyenne au tafamidis était de 39,2 mois, (exposition médiane non précisée) et 84 % des patients (nombre exact non précisé dans le rapport de l'EMA) avaient reçu le tafamidis pendant plus de 24 mois.

La description des données était prévue selon 3 groupes, selon la durée d'exposition des patients au traitement, ce qui correspond aux études dans lesquelles les patients étaient inclus initialement :

- 38 patients dans le groupe Tafamidis-Tafamidis : il s'agit de patients porteurs de la mutation V30M ayant déjà reçu le tafamidis pendant 18 mois dans l'étude Fx-005 et 12 mois dans l'étude Fx-006.
- 37 patients du groupe Placebo-Tafamidis : il s'agit de patients porteurs de la mutation V30M ayant reçu le placebo dans l'étude FX-005 puis le tafamidis dans l'étude Fx-006 pendant 12 mois.
- 18 patients non porteurs de la mutation V30M issus de l'étude FX1A-201, traités par tafamidis pendant 12 mois.

¹⁴ Le NIS 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 craniens
- force musculaire
- sensations physiques
- réflexes tendineux.

Le résultat du NIS est compris entre 0 (absence d'invalidité) et 244 points (invalidité majeure).

¹⁵ Le score du NIS-LL comprend uniquement l'évaluation des membres inférieurs et est compris entre 0 (normal) et 88 (invalidité complète)

¹⁶ 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.

¹⁷ L'indice de Karnofsky est un indice mesurant la capacité d'une personne à effectuer ses actes habituels. Un score de 60 % indique qu'une assistance est ponctuellement nécessaire mais que le patient peut prendre en charge la plupart de ses besoins. Un score de 100 % correspond à la capacité de mener une activité normale, sans aide.

¹⁸ Le mPND est un score modifié du handicap de la polyneuropathie permettant d'évaluer le statut ambulateur du patient, le score 0 correspond à un patient pleinement ambulateur, le score 4, à un patient incapable de marcher.

Description des résultats en date du 1^{er} août 2018

Les résultats les plus récents, avec le plus de recul, sont ceux décrits dans le 7^{ème} rapport annuel fourni à l'EMA en date du 1^{er} août 2018. Cependant, l'ensemble des caractéristiques de ces patients à l'inclusion (notamment, âge, sexe) n'étaient pas disponibles à cette date.

Le nombre de patients ayant été inclus en date du 1^{er} août 2018 était de 146 :

- 64 dans le groupe Tafamidis-Tafamidis,
- 61 dans le groupe Placebo-Tafamidis,
- 21 dans le groupe de patients non porteurs de la mutation V30M.

Au bout de 66 mois de traitement, le nombre de patients porteurs de la mutation V30M restant dans l'étude B3461023 était :

- 37 dans le groupe Tafamidis-Tafamidis (58 %),
- 35 dans le groupe Placebo-Tafamidis (57 %)

Les données au-delà de 66 mois ne sont pas retenues, compte tenu des données manquantes (moins de 10 patients dans chaque groupe à 78 mois).

Le tableau ci-après (Tableau 1) présente l'évolution de différents scores entre l'inclusion dans l'étude B3461023 après 66 mois de traitement pour les patients porteurs de la mutation V30M.

Tableau 1: Evolution des scores à 66 mois après l'inclusion dans l'étude B3461023

	Groupe Tafamidis-Tafamidis (n= 37)	Groupe Placebo-Tafamidis (n= 35)
Score NIS-LL		
Différence des moindres carrés	8,21	13,73
Erreur standard	1,42	1,45
Différence sur le score TQOL*		
Moyenne	4,51	7,46
Ecart type	15,45	29,38
Différence des moindres carrés	7,96	8,93
Erreur standard	2,86	2,90
Evolution de l'IMC		
Moyenne	-0,44	0,33
Ecart type	2,41	2,69
Différence des moindres carrés	-0,45	0,31
Erreur standard	0,25	0,25

*Pour le score TQOL, le nombre de patients dans le groupe tafamidis-tafamidis était de 35.

Pour les patients non porteurs de la mutation V30M, à 60 mois de traitement dans l'étude B3461023, le nombre de patients restant était de 5. Compte tenu des données manquantes, les résultats à long terme ne peuvent pas être analysés dans ce groupe.

En date du 1^{er} août 2018, 6 patients étaient toujours en cours de suivi dans l'étude.

6.1.2.2 Etude ancillaire du registre THAOS, chez des patients non porteurs de la mutation V30M, étude B3461029

Le registre THAOS, international, multicentrique et longitudinal, initié en 2007, inclut des patients ayant une hATTR, symptomatique ou non. L'objectif est de mieux caractériser l'histoire naturelle de la maladie, le rôle du génotype dans l'expression de la maladie, obtenir des données sur la progression de la maladie en fonction de la prise en charge (traitement symptomatique, tafamidis, greffe de foie). En août 2018, 4148 patients étaient inclus dans ce registre.

Cette étude ancillaire B3461029 a été demandée par l'EMA pour évaluer l'efficacité et la tolérance de VYNDALIQ chez des patients non porteurs de la mutation V30M.

L'objectif était de comparer la progression de l'amylose à transthyrétine héréditaire sur 12 mois avec les traitements symptomatiques disponibles puis sur 12 mois avec le traitement par tafamidis. La tolérance du tafamidis était également évaluée.

Les patients pouvaient être inclus dans cette étude dès lors qu'ils étaient dans le registre THAOS et qu'ils avaient une neuropathie symptomatique avec une mutation autre que V30M. Un objectif de 50 patients avait été fixé.

La progression de la maladie était déterminée sur la base de plusieurs évaluations faites à l'entrée dans l'étude puis au minimum une fois par an :

- Fonction motrice (échelle MRC, Medical Research Council) avec un score allant de 0 (pas de contraction) à 160 (motricité parfaite),
- Perception sensorielle (toucher, vibration, position, piqûre d'aiguille) avec un score allant de 0 (normal) à 128 (pas de sensation),
- Réflexes,
- IMC et IMC modifié,
- Score PND (polyneuropathy disability) modifié¹⁸

► Résultats

En date du 1^{er} août 2018, 24 patients (13 hommes et 11 femmes) d'âge médian de 40,8 ans étaient inclus. La durée médiane du traitement par tafamidis était de 1,5 an.

Les données disponibles à cette date suggèrent:

- pour l'analyse de la fonction motrice, avec l'échelle MRC, chez 21 patients une évolution à 12 mois sans traitement par tafamidis de -0,16 ($\pm 0,10$) et avec tafamidis de -0,11 ($\pm 0,08$).
- pour la perception sensorielle, une évolution à 12 mois sans traitement par tafamidis chez 15 patients de -0,30 ($\pm 0,25$) et avec tafamidis chez 11 patients de -0,2 ($\pm 0,22$).
- pour les réflexes, chez 23 patients, une évolution à 12 mois sans traitement par tafamidis de -0,10 ($\pm 0,04$) et avec tafamidis de -0,03 ($\pm 0,03$).

Compte tenu du faible nombre de patients recrutés à ce jour, il n'est pas possible d'analyser convenablement les critères d'efficacité prédéfinis. La date de fin d'inclusion est prévue en juin 2021.

6.1.2.3 Etude de cohorte italienne, de Cortese et al⁸, 2016, incluant des patients ayant une mutation autre que V30M

Cette étude de cohorte longitudinale, multicentrique, non comparative a inclus des patients italiens ayant une amylose à transthyrétine héréditaire symptomatique et recevant un traitement par tafamidis.

Les patients étaient évalués à l'inclusion puis tous les 6 mois pendant 3 ans avec notamment les paramètres suivants : score NIS (Neuropathy Impairment Score), NIS-LL (sous score du NIS spécifique des membres inférieurs), le stade d'hATTR, le score PND (polyneuropathy disability), l'IMC et IMC modifié.

Au total, 61 patients dont 44 (72 %) avaient une mutation autre que V30M ont été inclus entre octobre 2011 et décembre 2014. Le nombre de patients au stade 1 de l'hATTR était de 44 (72%).

Les patients étaient âgés en moyenne de 59 ans et 69 % (42/61) étaient des hommes.

A 6 mois, le score NIS-LL s'était dégradé de $8,3 \pm 10,3$ points.

Les données au-delà de 6 mois ne sont pas retenues, compte tenu des données manquantes (seulement 37/61 patients analysés à 12 mois).

6.1.2.4 Etude de cohorte française, de Planté-Bordeneuve et al¹⁰, 2017, incluant des patients ayant une mutation autre que V30M

Une étude de cohorte française a suivi des patients ayant une hATTR et traités par tafamidis. Les patients étaient inclus entre 2010 et 2014. Au moment de l'analyse, le suivi maximum était de 3 ans.

Au total, 43 patients (dont 10 patients d'origine portugaise) ont été inclus et 56 % (24/43) étaient des hommes. L'âge moyen des patients aux premiers signes de la maladie était de 59,2 ans et l'âge moyen au début de traitement de 62,5 ans. La proportion de patients ayant une mutation autre que V30M était de 53 % (23/43).

Dans cette étude, plusieurs scores étaient évalués : NIS, mPND, performance de Karnofsky, IMC, ainsi que le taux de répondeurs, défini comme la proportion de patients pour lesquels la variation du NIS était ≤ 4 ou la variation du NIS-LL était ≤ 2 .

Pour les patients traités pendant une période de 6 à 12 mois, le nombre de répondeurs était de 25/43 (58 %), et le nombre de non répondeurs de 18/43 (42 %).

Les données au-delà de 12 mois ne sont pas retenues, compte tenu des données manquantes (seulement 29/43 patients analysés à partir de 18 mois).

6.1.2.5 Etude de cohorte portugaise, de Coelho et al⁹, 2018, chez des patients porteurs de la mutation V30M

Une étude de cohorte prospective, a suivi de 1939 à décembre 2016, dans 2 centres au Portugal, des patients adultes ayant une amylose à transthyréine héréditaire et porteurs de la mutation V30M. Les objectifs de l'étude étaient notamment d'évaluer la survie sans traitement, l'impact de la transplantation hépatique et l'impact de VYNDAQEL sur la survie et comparer l'efficacité des traitements chez les patients à début précoce et tardif.

Les patients étaient suivis jusqu'au décès ou jusqu'à la fin de l'étude.

Tous les résultats sont descriptifs et présentés avec leur intervalle de confiance à 95 %.

Cette étude comprenait 3 160 patients répartis dans 3 groupes de traitements :

- 1 771 patients non traités jusqu'en 1992, lorsqu'aucun traitement médicamenteux ou non médicamenteux n'était recommandé au Portugal.
- 957 patients avec transplantation hépatique, de 1992 à 2011, période durant laquelle la transplantation hépatique était le traitement de référence au Portugal. Le tafamidis a été recommandé en première ligne à partir de 2012.
- 432 patients ayant reçu le tafamidis, à partir de 2007, dans les essais cliniques.

Les patients étaient âgés en moyenne de 36,7 ans aux premiers signes de la maladie et 53,7 % des patients étaient des hommes.

Pour le calcul de la survie globale, les patients du groupe tafamidis qui ont reçu une transplantation hépatique ont été censurés (n=44).

La médiane de survie globale était de 11,6 ans (IC 95% = [11,14 ; 11,87]) chez les patients non traités, de 24,7 ans (IC 95 % = [22,90 ; 27,09]) chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique, et la médiane de survie globale n'était pas encore atteinte chez les patients recevant le tafamidis. En plus des limites méthodologiques de l'étude (observationnelle, patients non randomisés) des limites importantes sont à considérer dans l'interprétation de ces résultats quant à la durée médiane de suivi : le recul est limité pour les patients recevant le tafamidis, avec un suivi médian de 5,5 ans et un maximum de 10 ans. Dans le groupe de patients non traités le suivi médian était de 10,3 ans, et dans le groupe de patients avec transplantation hépatique le suivi médian était de 13,7 ans.

06.2 Qualité de vie

6.2.1 Rappel des données de l'avis de la Commission du 11 avril 2012

« La qualité de vie avec le score NORFOLK-QOL-DN était l'un des 2 critères de jugement principal dans l'étude de phase II/III FX-005, randomisée en double-aveugle, comparant tafamidis versus placebo. La variation moyenne (SD) du score NORFOLK-QOL-DN à 18 mois par rapport à l'inclusion a été de $2,4 \pm 14,6$ dans le groupe tafamidis et de $6,9 \pm 22,9$ dans le groupe placebo ; il n'y a pas eu de différence statistiquement significative, ne permettant pas de conclure à la supériorité de tafamidis. »

6.2.2 Nouvelles données de qualité de vie dans l'étude de suivi B3461023

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude d'extension B3461023 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire NORFOLK-QOL-DN. La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en ouvert. De ce fait et compte tenu du nombre important de données manquantes, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

06.3 Tolérance

6.3.1 Rappel des données de tolérance dans l'avis de la Commission du 11 avril 2012

« Dans l'étude comparative FX-005, ayant inclus 127 patients avec une mutation V30M, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints de neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine et traités par tafamidis ont été : les infections urinaires (10,8% des patients dans le groupe tafamidis vs. aucun dans le groupe placebo), les douleurs des extrémités (7,7% versus 4,8%), les céphalées (7,7% versus 15,9%), la diarrhée (9,2% versus 11,1%), les douleurs abdominales (7,7% versus 3,2%), les nausées (6,2% versus 9,5%), les vomissements (4,6% versus 7,9%) et la constipation (1,5% vs. 6,3%).

Des élévations d'enzymes hépatiques ont été rapportées chez des patients traités par tafamidis. Le risque potentiel de toxicité hépatique a été intégré dans le plan de gestion des risques. »

« Les données de tolérance chez les patients ayant une mutation autre que V30M sont limitées à 21 patients, inclus dans l'étude FX1A-201. L'exposition moyenne au traitement a été de 11,2 mois. Dix-sept parmi les 21 (81%) patients ont rapporté un total de 137 événements indésirables, les plus fréquents étant : une chute (n=5), une diarrhée (n=5), des douleurs des extrémités (n=4), des vertiges, une dyspnée (n =3), des vomissements (n =3) et une constipation (n =3). La plupart des événements ont été de sévérité légère à modérée.

Un total de 8/21 patients, (38%) a présenté un événement indésirable considéré comme au moins possiblement lié au traitement : diarrhée (n =2), vomissements (n =2), névralgie (n =2) et paresthésies (n =2).

Le nombre important de chutes rapportées dans l'étude a été considéré comme probablement lié à l'âge élevé des patients (64,3 ans en médiane). »

6.3.2 Nouvelles données issues des études cliniques

6.3.2.1 Etude B3461023, incluant des patients avec une mutation V30M ou une autre mutation

En date du 1^{er} août 2018, 93 patients étaient inclus dans l'étude. L'exposition moyenne au tafamidis était de 39,2 mois, et 84 % des patients (nombre exact non précisé) avaient reçu le tafamidis pendant plus de 24 mois.

Le nombre de patients ayant eu un événement indésirable pendant l'étude était de 86/93 (92,5 %), dont 25/93 (26,9 %) patients pour lesquels les événements indésirables étaient considérés comme reliés ou possiblement reliés au traitement. Le détail des événements indésirables n'est pas disponible, mais plus de 4 % des patients avaient rapportés des événements indésirables dans les « systèmes organes-classe » suivants : Infections et infestations (n=4), troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=4). Les effets rapportés chez plus de 2 % des patients étaient les œdèmes périphériques (n=2), et des infections du tractus urinaire (n=2).

En particulier, 3 effets indésirables graves chez 1 patient ont été considérés comme reliés au médicament : une insuffisance cardiaque, un épanchement péricardique et une insuffisance rénale.

Par ailleurs, 7 décès ont été rapportés (7,5 %), mais aucun cas de décès n'est considéré relié au traitement.

6.3.2.2 Etude B3461029, sous-étude du registre THAOS, uniquement chez des patients avec une mutation autre que V30M

En date du 1^{er} août 2018, 24 patients (13 hommes et 11 femmes) étaient inclus, la durée médiane de traitement par tafamidis était de 1,5 an.

Au total, 2 patients ont présentés des événements indésirables, un cas de diarrhée et une insuffisance cardiaque congestive fatale, non considérés comme reliés au traitement par tafamidis.

6.3.2.3 Etude de cohorte italienne, Cortese et al⁸, 2016, incluant des patients autre que V30M

Dans cette étude, 61 patients ont été inclus. Au bout de 18 mois, il restait 34 patients en cours d'étude. Des événements indésirables ont été rapportés chez 8/61 (13 %) patients avec 3 événements graves : un décès par insuffisance cardiaque, et 2 dégradations rapide de la fonction cardiaque. Ces événements indésirables ont été considérés comme reliés à l'évolution de la maladie.

6.3.2.4 Etude de cohorte française, Planté-Bordeneuve et al¹⁰, 2017, incluant des patients autre que V30M,

Cette étude a inclus 43 patients, avec une durée moyenne de suivi de 2,1± 0,2 ans au moment de l'analyse.

Lors de l'analyse, 26 patients étaient toujours en cours de suivi dans l'étude. Parmi les 17 patients sortis d'étude, aucun n'est sorti suite à des effets indésirables liés au traitement. Les raisons de sortie d'étude ont été les suivantes :

- 6 patients sont décédés pendant l'étude, 2 d'insuffisance cardiaque et 4 suite à la progression de la maladie.
- 11 avaient reçu d'autres options thérapeutiques, dont 4 qui ont bénéficié d'une greffe hépatique.

6.3.2.5 Etude de cohorte portugaise Coelho et al⁹, 2018, uniquement chez des patients porteurs de la mutation V30M

Cette étude comprenait 3 160 patients, avec un suivi médian de 5,5 ans pour les 432 patients recevant le tafamidis, 10,3 ans dans le groupe des 1 771 patients non traités, et 13,7 ans dans le groupe des 957 patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

Il n'y a pas de présentation des effets indésirables dans l'étude de Coelho *et al.*

6.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les risques du PGR sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Infections des voies urinaires- Diarrhées- Douleurs abdominales hautes- Infections vaginales
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Hépatotoxicité- Réactions d'hypersensibilité- Toxicité sur la reproduction et l'allaitement- Modifications de la fonction thyroïdienne, en particulier chez la femme enceinte
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Efficacité et tolérance chez les patients âgés- Tolérance à long-terme- Efficacité et tolérance chez les patients avec une mutation autre que V30M

6.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a notamment fourni le dernier PSUR, couvrant la période du 16 mai 2017 au 15 mai 2018. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le profil de tolérance déjà connu de VYNDAQEL.

6.3.5 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les données cliniques globales reflètent l'exposition de 127 patients atteints de polyneuropathie amyloïde à TTR traités par 20 mg de tafamidis méglumine une fois par jour, pendant en moyenne

538 jours (variant de 15 à 994 jours). Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) (dictionnaire MedDRA) et par catégorie de fréquence selon la convention standard : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (≥ 100 et $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$). Ils sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque groupe de fréquence. Les effets indésirables observés lors du programme de recherche clinique sont mentionnés dans le tableau ci-dessous et reflètent les taux auxquels ils sont survenus lors de l'étude de phase III menée en double aveugle et contrôlée contre placebo (FX-005). »

Classe de Systèmes d'Organes	Très fréquent
Infections et infestations	Infections des voies urinaires
	Infection vaginale
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhées
	Douleurs abdominales hautes

06.4 Résumé & discussion

VYNDAQEL (tafamidis) est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 avec pour objectif de retarder le déficit neurologique périphérique. L'objectif de VYNDAQEL (tafamidis) est de stabiliser spécifiquement la transthyrétine, et d'éviter la formation d'agrégats toxique.

Efficacité

Dans l'étude de phase III, FX-005, randomisée, comparative, déjà présenté dans l'avis de la Commission du 11 avril 2012, la supériorité du tafamidis chez les patients V30M n'a pas été démontrée. Les 2 critères de jugement principaux étaient le taux de répondeurs à 18 mois (évolution du score NIS-LL ≥ 2) et la qualité de vie (score NORFOLK-QoL). Une analyse complémentaire prévue au protocole ne considérant pas la transplantation hépatique comme un échec de traitement a suggéré un maintien de la qualité de vie pour les patients recevant tafamidis et une dégradation de la qualité de vie des patients recevant le placebo. Cette analyse complémentaire a également montré qu'à 18 mois, 54,7% des patients étaient répondeurs dans le groupe tafamidis versus 36,1% dans le groupe placebo ($p = 0,0367$).

Les nouvelles données apportées proviennent :

- de l'étude de suivi B3461023, multicentrique, en ouvert, dans laquelle une évaluation à 66 mois du score NIS-LL chez des patients V30M, a suggéré les résultats suivants :

- pour 37 patients ayant déjà reçu tafamidis pendant 30 mois (18 mois dans l'étude FX-005 et 12 mois dans l'étude d'extension FX-006), le score NIS-LL était de 8,21 (erreur standard = 1,42),
- pour 35 patients ayant reçu le placebo dans l'étude FX-005, puis ayant débuté le traitement tafamidis au début de l'étude d'extension FX-006 ; soit pendant 12 mois, le score NIS-LL était de 13,73 (erreur standard = 1,45).

- de l'étude ancillaire B3461029 exploitant le registre de patients THAOS, requis par l'EMA et ayant inclus des patients avec une mutation autre que V30M, dont l'objectif était de comparer la progression de l'hATTR sur 12 mois avec les traitements symptomatiques disponibles puis sur 12 mois avec le traitement par tafamidis. Compte tenu du faible nombre de patients recrutés à ce jour (24 sur les 50 prévus), du caractère non comparatif et ouvert de l'étude, les résultats exploratoires sont d'un intérêt très limité.

- de trois études de cohorte :

- l'étude de cohorte portugaise, dont les données permettent d'obtenir davantage de recul sur l'efficacité et la tolérance du médicament à long terme. Dans cette cohorte ayant inclus

3160 patients V30M, la médiane de survie globale était de 11,6 ans (IC 95% = [11,14 ; 11,87]) chez les patients non traités, de 24,7 ans (IC 95 % = [22,90 ; 27,09] chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique, et la médiane de survie globale n'était pas encore atteinte chez les patients recevant le tafamidis. En plus des limites méthodologiques de cette étude observationnelle, des limites importantes sont à considérer dans l'interprétation de ces résultats quant à la durée médiane de suivi : le recul est limité pour les patients recevant le tafamidis, avec un suivi médian de 5,5 ans. Dans le groupe de patients non traités le suivi médian était de 10,3 ans, et dans le groupe de patients avec transplantation hépatique le suivi médian était de 13,7 ans.

- Dans les 2 dernières études de cohortes, française et italienne, incluant des patients V30M et non V30M, ont notamment été explorés le score NIS-LL et l'IMC, sans que ces résultats puissent être interprétables étant donné la méthodologie des études, cohorte observationnelle, sans hypothèse statistique, non comparative, et le nombre important de patients perdus de vue au-delà de 12 mois.

Tolérance

Concernant la tolérance, aucun nouveau signal n'a été rapporté. Le profil de tolérance connu de VYNDAQEL n'est pas modifié.

Discussion

La démonstration de l'efficacité du tafamidis n'a pas été apportée par l'analyse principale de l'étude initialement fournie, avec un problème de transposabilité ; néanmoins les analyses ne considérant pas la transplantation comme un échec au tafamidis avaient suggéré un ralentissement de la détérioration du déficit neurologique périphérique.

Ces nouvelles études apportent des données sur l'utilisation du tafamidis chez les patients ayant une mutation autre que V30M non explorée initialement (112 patients recrutés dans 4 études), bien que de faible niveau de preuve.

Certaines de ces études ont permis de caractériser le profil de tolérance avec un recul de plusieurs années.

La Commission ne dispose pas de donnée comparative permettant de déterminer la place de VYNDAQEL par rapport aux autres alternatives actuellement disponibles dans le cadre du post-ATU (ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen)).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact de VYNDAQEL sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ne peut être établi.

En conséquence, VYNDAQEL répond en partie au besoin médical partiellement couvert.

06.5 Programme d'études

Plusieurs études sont en cours :

- Le registre THAOS international, multicentrique et longitudinal, initié en 2007, inclut des patients ayant une hATTR, symptomatique ou non. L'objectif est de mieux caractériser l'histoire naturelle de la maladie, le rôle du génotype dans l'expression de la maladie, obtenir des données sur la progression de la maladie en fonction de la prise en charge (traitement symptomatique, tafamidis, greffe de foie). En aout 2018, 4148 patients étaient inclus dans ce registre.
- Parmi les études présentées dans cet avis, 2 études sont toujours en cours: B3461023 (la dernière visite du dernier patient prévue début 2020), et B3461029 (inclusion jusqu'en 2021),
- L'étude OBSAMYL, observationnelle, rétrospective, multicentrique et nationale, a pour objectif d'estimer la prévalence de la NAF-TTR en France et d'évaluer en vie réelle les modalités d'emploi du tafamidis et son profil de tolérance. Des résultats intermédiaires de l'étude seront disponibles en septembre 2019.

- L'étude B3461042 de suivi de tolérance et d'efficacité au long terme réalisée à la demande des autorités japonaises. En date du 1^{er} août 2018, 415 patients étaient inclus. La fin des inclusions est prévue en novembre 2019, avec un suivi des patients jusqu'en mai 2021.

A noter qu'une demande d'extension d'indication dans l'amylose cardiaque à transthyrétine, sénile et héréditaire, a été déposée à l'EMA le 7 janvier 2019 sur la base notamment des études B3461045 et B3461028.

Le laboratoire prévoit également de commercialiser une nouvelle forme de tafamidis : 61 mg d'acide libre de tafamidis, bioéquivalent à 80 mg de tafamidis méglumine (par voie orale une fois par jour).

07 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, trois médicaments, visant la cause de la maladie sont disponibles en France, il s'agit de :

- ONPATTRO (patisiran). Dans son avis du 20 mars 2019, la Commission a considéré qu'ONPATTRO est un traitement de première intention dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. Ce médicament n'est pris en charge à ce jour que dans le cadre du post-ATU pour les patients de stade 2. Pour les patients de stade 1, il n'y a pas de prise en charge pour les nouveaux patients.
- TEGSEDI (inotersen). Dans son avis du 17 avril 2019, la Commission a considéré 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. Ceci, notamment en raison de son profil de tolérance moins favorable. Ce médicament n'est pris en charge à ce jour que dans le cadre du post-ATU pour les patients de stade 2. Pour les patients de stade 1, il n'y a pas de prise en charge pour les nouveaux patients.
- VYNDAQEL (tafamidis), pris en charge par la solidarité nationale.

La transplantation hépatique⁵ 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^{2,6}. 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 VYNDAQEL dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- des nouvelles données disponibles pour VYNDAQEL dans l'indication de la polyneuropathie amyloïde qui bien que de faible niveau de preuve permettent de caractériser son profil de tolérance et d'utilisation avec un recul de plusieurs années ;
- de la disponibilité partielle des deux alternatives, ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen), récemment évaluées par la Commission ayant prouvé leur efficacité sur la polyneuropathie de stade 1 avec un bon niveau de preuve ;

VYNDAQEL (tafamidis) reste une option thérapeutique dans la polyneuropathie de stade 1 dans l'hATTR.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

► L'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR) avec polyneuropathie de stade 1 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 modéré compte tenu des nouvelles données disponibles pour VYNDAQEL qui bien que de faible niveau de preuve permettent de caractériser son profil de tolérance et d'utilisation avec un recul de plusieurs années.

► Il existe des alternatives thérapeutiques ayant un autre mécanisme d'action que VYNDAQEL, néanmoins, à ce jour, leur disponibilité est limitée au dispositif post-ATU (voir rubrique « 03. Comparateurs cliniquement pertinents »).

► VYNDAQEL (tafamidis) reste une option thérapeutique dans la polyneuropathie de stade 1 dans l'hATTR.

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 partiellement couvert dans la polyneuropathie de stade 1,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié, avec les données de plusieurs études observationnelles documentant l'utilisation de tafamidis, et permettant de caractériser son profil de tolérance avec plusieurs années de recul, mais sans donnée sur une réduction de la morbi-mortalité,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VYNDAQEL est important dans l'indication de l'AMM.

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

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données observationnelles assorties de limites méthodologiques qui suggèrent, avec un recul de plusieurs années, un maintien de l'efficacité, bien que la quantité d'effet ne puisse être caractérisée ;
- de l'absence de données de comparaison versus ONPATTRO (patisiran) ou TEGSEDI (inotersen) ;
- du profil de tolérance rassurant, avec un recul sur plusieurs années ;

- du besoin médical partiellement couvert dans cette maladie rare ;
- la Commission considère que VYNDAQEL apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique qui comprend la prise en charge symptomatique (à l'exclusion d'ONPATTRO et de TEGSEDI).

08.3 Population cible

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

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 avec une forme polyneuropathique (stades 1 à 3) était estimé à 500 en France¹.

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

Conclusion :

La population cible de VYNDAQEL est au maximum de 500 patients. Cette population est surestimée car elle correspond à l'ensemble des patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire avec une forme polyneuropathique (stade 1 à 3).

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

► Demandes de données :

La Commission maintient la demande faite dans l'avis CT du 11 avril 2012 et souhaite être tenue informée des résultats de la réévaluation annuelle de VYNDAQEL par l'EMA.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 18/09/2019 Date d'examen des observations du laboratoire : 23/10/2019
Parties prenantes	Oui
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>VYNDAQEL 20 mg, capsules molles B\30 (CIP : 34009 218 245 9 9)</u>
Demandeur	Laboratoire PFIZER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/11/2011. L'AMM a été obtenue sous « conditions exceptionnelles » : étant donné la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir une information complète sur ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament a décidé d'évaluer chaque année toute nouvelle information disponible. En particulier, sur la base du registre THAOS, le titulaire de l'AMM doit évaluer, chez des patients non-V30M, les effets de VYNDAQEL sur la progression de la maladie et sa tolérance à long terme, comme détaillé dans le protocole accepté par le CHMP, et doit fournir une mise à jour annuelle des données collectées dans le cadre de la réévaluation annuelle. Date des rectificatifs et teneur : Plusieurs mises à jour et modifications de RCP entre 2013 et 2017 notamment les rubriques 4.2, 4.4 et 4.8. (Cf Annexe 011 tableau face/face RCP) L'AMM est accompagnée d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (28/08/2006). ATU nominative à partir de décembre 2009 puis ATU de cohorte à partir du 01/08/2011. Médicament à prescription hospitalière (PH). Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament d'exception : Non Médicament faisant l'objet d'une RTU (autorisation le 28/11/2018) dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyréline de forme héréditaire ou sénile, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III.
Classification ATC	N Système nerveux N07 Autres médicament du système nerveux N07X Autres médicament du système nerveux N07XX Autres médicament du système nerveux N07XX08 Tafamidis

Les modifications apportées au RCP depuis la dernière soumission à la Commission de la Transparence sont précisées dans le tableau comparatif ci-dessous : en vert les ajouts de texte ; en bleu le texte déplacé et en rouge et barré, le texte supprimé.

Tableau 2: Comparaison face/face des RCP depuis l'AMM le 16/11/11 par rapport à la version en vigueur en date du 04/12/2018

Dernière version soumise (16 novembre 2011)	Version en vigueur (04/12/2018)
<p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u> [...] <u>Posologie</u> La posologie recommandée est de 20 mg de Vyndaqel, administré par voie orale en une prise journalière. Vyndaqel doit être ajouté à la prise en charge habituelle des patients ayant une polyneuropathie amyloïde à transthyrétine (TTR-FAP). Les médecins doivent suivre leurs patients et continuer à évaluer le besoin d'autres thérapies, notamment la nécessité d'une transplantation hépatique. Comme il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de Vyndaqel chez les patients après transplantation hépatique, Vyndaqel doit être arrêté chez les patients bénéficiant d'une transplantation hépatique.</p> <p><u>Populations particulières</u> <u>Population pédiatrique</u> L'utilisation de Tafamidis n'est pas pertinente dans la population pédiatrique Sujet âgé [...]</p> <p><u>Mode d'administration</u> [...] Si des vomissements se produisent peu de temps après l'administration du médicament et que la capsule de Vyndaqel est retrouvée, une nouvelle dose de Vyndaqel doit si possible être administrée. Si la capsule n'est pas retrouvée, aucune dose additionnelle n'est nécessaire et la prise du médicament doit se faire le lendemain normalement.</p>	<p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u> [...] <u>Posologie</u> La posologie recommandée est de 20 mg de tafamidis méglumine, administré par voie orale en une prise journalière. Si des vomissements se produisent après l'administration du médicament et que la capsule de Vyndaqel est retrouvée intacte, une nouvelle dose de Vyndaqel doit alors, si possible, être administrée. Si aucune capsule n'est retrouvée, aucune dose supplémentaire n'est nécessaire et la prise du médicament doit se faire normalement le lendemain.</p> <p><u>Populations particulières</u></p> <p>Sujet âgé [...] <u>Population pédiatrique</u> L'utilisation de Tafamidis n'est pas pertinente dans la population pédiatrique</p> <p><u>Mode d'administration</u> [...]</p>
<p><u>4.4 Mises en garde et précautions d'emploi</u></p> <p>Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles sont traitées par Vyndaqel (voir rubrique 4.6).</p>	<p><u>4.4 Mises en garde et précautions d'emploi</u></p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles sont traitées par tafamidis méglumine et doivent continuer à utiliser une contraception efficace pendant 1 mois après l'arrêt du traitement</p>

<p>[...]</p>	<p>par tafamidis méglumine (voir rubrique 4.6).</p> <p>Tafamidis méglumine doit être ajouté à la prise en charge thérapeutique standard des patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale (TTR-FAP). Les médecins doivent surveiller leurs patients et continuer à évaluer le besoin d'autres thérapies, notamment la nécessité d'une transplantation hépatique. Comme il n'existe pas de données disponibles en ce qui concerne l'emploi de tafamidis méglumine après transplantation hépatique, tafamidis méglumine doit être interrompu chez les patients bénéficiant d'une transplantation hépatique.[...]</p>
<p><u>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u></p> <p>Dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, le tafamidis n'a pas induit ou inhibé le cytochrome CYP3A4.</p> <p>Les données in vitro montrent également que le tafamidis n'inhibe pas significativement les iso-enzymes du cytochrome P450 de type CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.</p> <p>[...]</p>	<p><u>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u></p> <p>Dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, tafamidis méglumine n'a pas induit ou inhibé l'isoenzyme du cytochrome P450 de type CYP3A4.</p> <p>Les données in vitro montrent également que tafamidis méglumine n'inhibe pas significativement les iso-enzymes du cytochrome P450 de type CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.</p> <p>D'après les études <i>in vitro</i> menées sur tafamidis méglumine, il est peu probable qu'à des concentrations cliniquement significatives, tafamidis méglumine entraîne des interactions médicamenteuses avec les substrats de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT), les transporteurs P-gp ou les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP1B1 et 1B3).</p> <p><i>In vitro</i>, tafamidis méglumine inhibe toutefois le transporteur d'efflux BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) avec une $CI_{50} = 1,16 \mu M$ et peut entraîner des interactions médicamenteuses à des concentrations cliniquement pertinentes avec les substrats de ce transporteur (par ex., méthotrexate, rosuvastatine, imatinib). De la même manière, tafamidis méglumine inhibe les transporteurs OAT1 et OAT3 (transporteurs d'anions organiques) avec respectivement, une $CI_{50} = 2,9 \mu M$ et une $CI_{50} = 2,36 \mu M$, et peut entraîner des interactions médicamenteuses à des concentrations cliniquement pertinentes avec les substrats de ces transporteurs (par ex., anti-inflammatoires non stéroïdiens, bumétanide, furosémide, lamivudine, méthotrexate, oseltamivir, ténofovir, ganciclovir, adéfovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine).</p> <p>[...]</p>
<p><u>4.8 Effets indésirables</u></p>	<p><u>4.8 Effets indésirables</u></p>

La polyneuropathie amyloïde à TTR est une maladie rare. **Par conséquent**, les données cliniques **décrites ci-après** reflètent l'exposition de 127 patients atteints de polyneuropathie amyloïde à TTR traités par 20 mg de tafamidis une fois par jour, pendant en moyenne 538 jours (variant de 15 à 994 jours). Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) (dictionnaire MedDRA) **et par fréquence** (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : ≥ 100 et $< 1/10$).

Infections et infestations :

Très Fréquent : Infections des voies urinaires,

Fréquent : Infection vaginale

Troubles gastro-intestinaux :

Très Fréquent : Diarrhées,

Fréquent : Douleurs abdominales hautes

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage aigu n'a été rapporté. Lors des études cliniques chez des volontaires sains, la dose maximale de tafamidis administrée a été de **420** mg en une prise unique et de 60 mg une fois par jour pendant deux semaines.

Résumé du profil de sécurité

La polyneuropathie amyloïde à TTR est une maladie rare. Les données cliniques **globales** reflètent l'exposition de 127 patients atteints de polyneuropathie amyloïde à TTR traités par 20 mg de tafamidis **méglumine** une fois par jour, pendant en moyenne 538 jours (variant de 15 à 994 jours). Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) (dictionnaire MedDRA) **et par catégorie de fréquence selon la convention standard habituelle** : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (≥ 100 et $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$). Ils sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque groupe de fréquence. Les effets indésirables observés lors du programme de recherche clinique sont mentionnés dans le tableau ci-dessous et reflètent les taux auxquels ils sont survenus lors de l'étude de phase III menée en double aveugle et contrôlée contre placebo (Fx-005).

Classe de Systèmes d'Organes	Très fréquent
Infections et infestations	Infections des voies urinaires
	Infection vaginale
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhées
	Douleurs abdominales hautes

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : –Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Symptômes

Aucun cas de surdosage aigu n'a été rapporté. Lors des études cliniques chez des volontaires sains, la dose maximale de tafamidis administrée a été de 480

~~Quatre évènements indésirables liés au traitement ont été rapportés avec ces niveaux de doses chez les volontaires sains : maux de tête (légers), somnolence (légère), myalgie (modérée), et insomnie (légère).~~

mg en une prise unique et de 60 mg une fois par jour pendant deux semaines. Les évènements indésirables liés au traitement, qui ont été rapportés, étaient légers à modérés et comprenaient : maux de tête, somnolence, myalgie, insomnie, orgelet, réaction de photosensibilité et présyncope.

Prise en charge

En cas de surdosage, des mesures de soutien spécifiques doivent être instaurées si nécessaire

5.1 Classe pharmacodynamiques

[...]

Les critères d'évaluation secondaires ont démontré que le traitement par ~~Vyndaqel~~ entraînait une détérioration moins importante de la fonction neurologique et une amélioration du statut nutritionnel (IMCm) comparativement au placebo tel que présenté dans le tableau ci-après :

Variation des Critères d'Evaluation Secondaires de l'inclusion à 18 mois Moyenne (Erreurs Standards) (Cas Observés) (Etude Fx-005)				
	Placebo	Vyndaqel	Valeur p-	Changement en % Vyndaqel par rapport au Placebo
Variation du score NIS-LL par rapport à l'inclusion <i>Moyenne (SE)</i>	5.8 (0.96)	2.8 (0.95)	0.027	-54%
Variation des Grosses Fibres par rapport à l'inclusion <i>moyenne (SE)</i>	3.2 (0.63)	1.5 (0.62)	0.066	-53%
Variation des Petites Fibres par rapport à l'inclusion <i>Moyenne (SE)</i>	1.6 (0.32)	0.3 (0.31)	0.005	-81%
Variation de l'IMCm par rapport à l'inclusion <i>Moyenne (SE)</i>	-33.8 (11.8)	39.3 (11.5)	<0.001	NA
IMCm (indice de masse corporelle modifié) est le produit de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) multiplié par l'albumine sérique NA=Non applicable				

[...]

Les effets du tafamidis sur l'évolution de l'atteinte cardiaque n'ont pas encore été parfaitement caractérisés.

5.1 Classe pharmacodynamiques

[...]

Les critères d'évaluation secondaires ont démontré que le traitement par tafamidis méglumine entraînait une détérioration moins importante de la fonction neurologique et une amélioration du statut nutritionnel (IMCm) comparativement au placebo tel que présenté dans le tableau ci-après :

Variation des Critères d'Evaluation Secondaires de l'inclusion à 18 mois Moyenne (Erreur Standard) (Population en intention de traiter) (Etude Fx-005)				
	Placebo (N=61)	Vyndaqel (N=64)	Valeur p-	Changement en % Vyndaqel par rapport au Placebo
Variation du score NIS-LL par rapport à l'inclusion <i>Moyenne (SE)</i>	5.8 (0.96)	2.8 (0.95)	0.027	-52%
Variation des Grosses Fibres par rapport à l'inclusion <i>moyenne (SE)</i>	3.2 (0.63)	1.5 (0.62)	0.066	-53%
Variation des Petites Fibres par rapport à l'inclusion <i>Moyenne (SE)</i>	1.6 (0.32)	0.3 (0.31)	0.005	-81%
Variation de l'IMCm par rapport à l'inclusion <i>Moyenne (SE)</i>	-33.8 (11.8)	39.3 (11.5)	<0.001	NA
IMCm (indice de masse corporelle modifié) est le produit de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) multiplié par l'albumine sérique NA=Non applicable Sur la base d'une analyse de variance à mesures répétées selon le modèle suivant : la variation par rapport aux valeurs initiales était la variable dépendante, la matrice de covariance non structurée, le traitement, le mois et le traitement par mois étaient les effets fixes, et le sujet était l'effet aléatoire.				

[...]

Les effets du tafamidis sur l'évolution de l'atteinte cardiaque n'ont pas encore été parfaitement caractérisés.

<p>L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études avec Vyndaqel dans toutes les sous-classes de population pédiatrique atteinte de polyneuropathie amyloïde familiale héréditaire. (voir rubrique 4.2 l'information sur l'utilisation pédiatrique).</p>	<p>L'administration d'une dose orale, unique, supra thérapeutique de 400 mg de tafamidis en solution à des volontaires sains n'a pas montré d'allongement de l'intervalle QTc.</p> <p>L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec tafamidis méglumine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de polyneuropathie amyloïde familiale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p> <p>Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.</p>
<p><u>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</u> [...] <u>Populations particulières</u> [...]</p>	<p><u>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</u> [...] <u>Populations particulières</u> <i>Insuffisance hépatique</i> [...]. L'exposition au tafamidis chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas connue. [...]</p>
<p><u>5.3 Données de sécurité préclinique</u> [...]Tafamidis n'a pas causé d'effets indésirables sur la fertilité, les performances de reproduction ou le comportement d'accouplement chez le rat, quelque soit la dose administrée.[...]</p>	<p><u>5.3 Données de sécurité préclinique</u> [...]</p>