



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 SEPTEMBRE 2020

tafamidis

VYNDAQEL 61 mg, capsule molle

Inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes avec une cardiomyopathie (ATTR-CM).

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La stratégie thérapeutique de l'amylose cardiaque à transthyrétine repose actuellement sur des traitements symptomatiques conventionnels de l'insuffisance cardiaque.

Dans le traitement de l'amylose cardiaque, trois mécanismes d'action sont ciblés :

- la suppression de la transthyrétine anormale et/ou de sa source principale de synthèse : une transplantation cœur et/ou foie peut être envisagée.
- la stabilisation de la transthyrétine : le tafamidis sous la forme VYNDAQEL, 20 mg, dispose d'une RTU dans l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sénile et désormais sous forme de VYNDAQEL, 61 mg dispose d'une AMM dans cette indication en France.
- la résorption des fibrilles amyloïdes toxiques de la transthyrétine

Par ailleurs, 2 autres médicaments disposent d'une AMM dans l'ATTR, mais uniquement dans la forme neurologique : ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen).

Place de VYNDALIQEL dans la stratégie thérapeutique :

VYNDALIQEL (tafamidis) est un traitement de 1^{ère} intention de l'amylose à transthyréline avec cardiomyopathie. Il s'agit du seul médicament disposant d'une AMM dans cette indication. La Commission souligne :

- que les patients de classe NYHA IV étaient exclus de l'étude et très peu de patients de classe NYHA I (8,4 %) ont été inclus dans l'étude,
- qu'elle s'interroge sur la dose retenue par l'AMM à 80 mg et non 20 mg en l'absence de données robustes portées à la connaissance de la CT permettant de discriminer les 2 dosages en termes d'efficacité et de tolérance.

Pour les patients ayant une ATTR avec à la fois une atteinte cardiaque et une atteinte neurologique, la Commission ne peut- à ce jour se prononcer sur la stratégie d'utilisation conjointe ou séquentielle des différents traitements existants, ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen) et VYNDALIQEL 20 mg ou désormais VYNDALIQEL 61 mg (tafamidis), dans la stratégie thérapeutique de l'amylose à transthyréline avec cardiomyopathie associée, faute de données.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	VYNDAQEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration dans une étude clinique de bonne qualité méthodologique (phase III, randomisée en double-aveugle) de la supériorité du tafamidis (20 mg et 80 mg) par rapport au placebo, chez les patients ayant une amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie en termes de : <ul style="list-style-type: none"> ○ mortalité toutes causes confondues à 30 mois avec un HR = 0,70 IC95 % [0,51 ;0,96] p=0,0259 et fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire sur 30 mois RR = 0,68 IC95 % [0,56 ;0,81] p<0,0001 (critères de jugement principal), ○ test de marche de 6 min et de qualité de vie évaluée par le questionnaire de Kansas City sur la cardiomyopathie (critères de jugement secondaires hiérarchisés). - le profil de tolérance satisfaisant du tafamidis, - le besoin médical majeur dans cette maladie grave, <p>la Commission considère que VYNDAQEL apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients adultes ayant une amylose à transthyrétine héréditaire ou sauvage avec cardiomyopathie.</p>
ISP	VYNDAQEL est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VYNDAQEL (tafamidis) est un traitement de 1^{ère} intention de l'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie. Il s'agit du seul médicament disposant d'une AMM dans cette indication. La Commission souligne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - que les patients de classe NYHA IV étaient exclus de l'étude et très peu de patients de classe NYHA I (8,4 %) ont été inclus dans l'étude, - qu'elle s'interroge sur la dose retenue par l'AMM à 80 mg et non 20 mg en l'absence de données robustes portées à la connaissance de la CT permettant de discriminer les 2 dosages en termes d'efficacité et de tolérance <p>Pour les patients ayant une ATTR avec à la fois une atteinte cardiaque et une atteinte neurologique, la Commission ne peut à ce jour se prononcer sur la stratégie d'utilisation conjointe ou séquentielle des différents traitements existants, ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen) et VYNDAQEL 20 mg ou désormais VYNDAQEL 61 mg (tafamidis), dans la stratégie thérapeutique de l'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie associée, faute de données.</p>
Population cible	La population cible de VYNDAQEL dans cette indication est estimée à 5000 patients. La Commission précise cependant que, compte tenu de la rareté de la maladie et du peu d'informations disponibles, cette estimation pourra être réévaluée sur la base de nouvelles données robustes françaises qui pourraient être générées.
Recommandations	<p>► Demandes de données Sans objet</p> <p>► Autre demande La Commission s'interroge sur la dose retenue par l'AMM à 80 mg et non 20 mg en l'absence de données robustes portées à la connaissance de la CT permettant de discriminer les 2 dosages en termes d'efficacité et de tolérance.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg, capsule molle sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'**amylose à transthyréline de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM)**. Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM dans cette indication le 17 février 2020.

Une autre présentation de VYNDAQEL existe et dispose d'une autre indication : il s'agit de VYNDAQEL, **20 mg**, capsule molle (tafamidis méglumine) dont l'indication de l'AMM ne cible pas la forme cardiaque de la maladie, mais est à visée symptomatique pour ralentir le déficit neurologique périphérique. VYNDAQEL, 20 mg a été évaluée par la Commission de la Transparence dans le « Traitement de l'amylose à transthyréline (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique ». Dans son avis initial du 11 avril 2012, la Commission lui avait attribué un service médical rendu (SMR) modéré et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) ». En date du 23 octobre 2019, la Commission a réévalué VYNDAQEL 20 mg et lui a octroyé un SMR important et une ASMR mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique qui comprend la prise en charge symptomatique (à l'exclusion d'ONPATTRO (patisiran)¹ et de TEGSEDI (inotersen)²).

Une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) a été octroyée à la présentation VYNDAQEL (tafamidis méglumine) 20 mg, capsule molle depuis le 28/11/2018 dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyréline de forme héréditaire ou sauvage chez les patients adultes ayant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III. Les données disponibles de cette RTU en date du 27/11/2019 sont présentées dans le chapitre 0 de cet avis.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Amylose à transthyréline de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).** »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients ayant une amylose à transthyréline de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).

En cas de suspicion chez des patients présentant des antécédents médicaux spécifiques ou des signes d'insuffisance cardiaque ou de cardiomyopathie, le diagnostic étiologique doit être posé par un médecin connaissant bien la prise en charge de l'amylose ou de la cardiomyopathie. Avant de débiter le traitement par tafamidis l'ATTR-CM devra être confirmée, avec exclusion de l'amylose AL à l'aide des outils appropriés tels que : la scintigraphie osseuse et l'analyse biologique (sang/urine), et/ou l'évaluation histologique par biopsie, ainsi que le génotypage de la transthyréline (TTR) pour caractériser le type sauvage ou héréditaire.

Posologie

La posologie recommandée est **de 61 mg de tafamidis, administré par voie orale en une prise journalière.**³ »

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 20 mars 2019 pour la spécialité ONPATTRO (patisiran)

² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 17 avril 2019 pour la spécialité TEGSEDI (inotersen)

³ Vyndaqel 61 mg (tafamidis) **équivalent à 80 mg de tafamidis méglumine**. Tafamidis et tafamidis méglumine ne sont pas interchangeables en mg.

04 BESOIN MEDICAL

L'amylose à transthyrétine (ATTR) est une maladie causée par le dépôt d'une forme instable et mal repliée de la transthyrétine, qui s'accumule sous forme de fibrilles amyloïdes toxiques. La transthyrétine est une protéine synthétisée par le foie, normalement impliquée dans le transport de la thyroxine.

L'anomalie peut être génétique, liée à une mutation sur le gène de la transthyrétine, c'est la forme dite héréditaire, à transmission autosomique dominante. Les mutations du gène codant la protéine transthyrétine sont pour la plupart des substitutions avec une grande hétérogénéité de génotype et de phénotype selon les patients.⁴

Elle peut également être due aux dépôts d'une forme anormale de transthyrétine dite sénile, c'est la forme sauvage.

L'ATTR est une maladie rare, avec une prévalence estimée à 1/100.000⁵ dans la population mondiale. Il n'a pas été retrouvé d'estimation de sa prévalence spécifiquement dans les formes cardiaques.

Une amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie (ATTR-CM) peut être suspectée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée⁶. L'exploration en vue du diagnostic de la cardiomyopathie comprend notamment l'échocardiographie et l'ECG de surface, ainsi qu'une scintigraphie osseuse.⁷

Le diagnostic est le plus souvent suspecté devant une hypertrophie pariétale du ventricule gauche, qui est considérée comme significative si elle est supérieure à 13 ou 14 mm⁸. Les atteintes cardiovasculaires décrites dans la maladie sont notamment^{5,9}:

- insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée⁷;
- arythmies atriales : très fréquentes chez les patients atteints d'une ATTR sauvage ;
- troubles de la conduction : première manifestation cardiaque chez 7% des patients⁹;
- atteintes valvulaires : en particulier le rétrécissement aortique en bas débit, présentant souvent une forme clinique particulière (forme bas débit-bas gradient) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC).

Chez les patients adultes ayant des antécédents familiaux d'ATTR héréditaire et des symptômes évocateurs, la mise en évidence d'une mutation par séquençage du gène permet le diagnostic de l'ATTR héréditaire. Un conseil génétique peut être demandé par les apparentés asymptomatiques, susceptibles d'être porteur d'une mutation compte tenu de leurs antécédents familiaux.¹⁰

Spécificités selon les types d'amylose à transthyrétine¹¹:

- l'amylose à transthyrétine (ATTR) sauvage est une maladie qui touche le plus souvent des patients masculins et âgés en moyenne de 70 ans. Les signes cliniques de cette forme sont essentiellement cardiaques.

⁴ [Internet] Consulté le 19/08/2020 <http://www.amyloidosismutations.com/mut-atrr.php>

⁵ Parman Y, Adams D et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe : where are we now ? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion* 2016; 29:S3-S13.

⁶ Donnelly JP and Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2017;84:12-26.

⁷ Kittleson MM, Maurer MS, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management. a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020 ; 142 : e7-e22

⁸ [Internet] Consulté le 10/09/2020 <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCIMAGING.112.979294#:~:text=According%20to%20the%20recent%20American,and%2014%20mm%20considered%20borderline.>

⁹ Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A et al. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70:991-1004.

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

¹¹ [Internet] Consulté le 21/08/2020 <http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/espace-medecin/pour-le-cardiologue/la-physiopathologie-et-classification-des-amyloses>

- l'ATTR héréditaire débute généralement chez des patients plus jeunes, vers 60 ans, avec un ratio hommes-femmes plus équilibré que dans l'ATTR sauvage. Selon le type de mutation, on retrouve une expression variée de signes cardiaques ou neurologiques.

De plus, le développement du revusiran¹² dans l'indication de la cardiomyopathie familiale amyloïde a été arrêté prématurément durant sa phase III, dû à une surmortalité dans le groupe traité par revusiran par rapport au groupe placebo.¹³ En France, une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) a été octroyée à VYNDAQEL (tafamidis méglumine) 20 mg, capsule molle depuis le 28/11/2018 dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sauvage chez les patients adultes ayant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III. Cette RTU concerne l'utilisation à titre dérogatoire et temporaire de VYNDAQEL 20 mg dans le traitement de l'ATTR-CM à la dose de 20 mg ou 80 mg.

A ce jour, bien que le tafamidis existe déjà sous la forme VYNDAQEL 20 mg, seule la RTU permet son utilisation dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sauvage chez les patients adultes ayant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III. Dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes ayant une cardiomyopathie il n'y a aucun médicament disponible et ayant l'AMM en France. En dehors du tafamidis, le besoin médical est considéré comme non couvert. Il existe donc un besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la forme cardiaque de cette maladie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg capsule molle sont toutes les thérapeutiques indiquées dans l'amylose à transthyrétine chez les patients adultes ayant une cardiomyopathie.

05.1 Médicaments

ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen) disposent d'une AMM dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1, mais ne disposent pas d'AMM dans l'amylose avec cardiomyopathie et ne sont donc pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

Une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) a été octroyée à VYNDAQEL (tafamidis méglumine) 20 mg, capsule molle depuis le 28/11/2018 dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sauvage chez les patients adultes ayant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III.- Cette RTU concerne l'utilisation à titre dérogatoire et temporaire de VYNDAQEL 20 mg dans le traitement de l'ATTR-CM à la dose de 20 mg ou 80 mg. La forme VYNDAQEL, 20 mg est donc retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

Enfin, le développement du revusiran¹² dans l'indication de la cardiomyopathie familiale amyloïde a été arrêté prématurément durant sa phase III, dû à une surmortalité dans le groupe traité par revusiran par rapport au groupe placebo.¹³ Le revusiran n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

¹² Le revusiran est un ARN interférent qui aurait pour objectif d'induire la dégradation de l'ARNm codant la protéine transthyrétine.

¹³ Judge DP, Kristen AV et al. Phase 3 multicenter study of revusiran in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis with cardiomyopathy (ENDEAVOUR). Cardiovasc Drugs Ther 2020 ; 34:357-70.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

- La greffe de foie est une option qui peut être proposée aux patients jeunes afin de stopper l'évolution de la maladie. Cette option n'est pas proposée aux patients de plus de 70 ans. Elle peut également être associée à une greffe cardiaque dans les cas d'atteintes cardiaques très avancées et sans trop de symptômes neurologiques.⁷
- En cas de complications entraînant des troubles du rythme, l'implantation d'un pacemaker est une option envisageable.⁷

► Conclusion

En dehors de VYNDAQEL (tafamidis méglumine) 20 mg, capsule molle qui dispose d'une RTU depuis le 28/11/2018 dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sauvage chez les patients adultes ayant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg capsule molle.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données concernant l'évaluation au niveau international sont celles fournies par le laboratoire : l'évaluation en vue de la prise en charge de VYNDAQEL 61 mg (tafamidis) est en cours d'évaluation dans les autres pays européens.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Non connue à ce jour
Allemagne	En cours	Non connue à ce jour
Pays-Bas	En cours	Non connue à ce jour
Belgique	En cours	Non connue à ce jour
Espagne	En cours	Non connue à ce jour
Italie	En cours	Non connue à ce jour

La spécialité VYNDAQEL 61 mg, capsule molle, dispose d'une AMM aux Etats-Unis.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS POUR VYNDAQEL 20 MG

Il s'agit de la première évaluation de VYNDAQEL, 61 mg. Il s'agit donc ici d'un rappel des données pour VYNDAQEL, 20 mg.

Date de l'avis (motif de la demande)	11 avril 2012 (Inscription VYNDAQEL 20 mg)
Indication	VYNDAQEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique
SMR	VYNDAQEL est un traitement de 1 ^{ère} intention chez les patients ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1. Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique prescrit pour ralentir le déficit neurologique périphérique. 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. En conclusion, le service médical rendu par VYNDAQEL est modéré.
Place dans la stratégie thérapeutique	Le tafamidis (VYNDAQEL), 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	VYNDAQEL 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 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.
Etudes demandées	La Commission souhaite 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	23/10/2019 Réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible à la demande de la Commission Renouvellement de l'inscription VYNDAQEL 20 mg.
Indication	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
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.
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).
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

Etudes demandées

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 VYNDALIQ par l'EMA.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande pour l'inscription de VYNDALIQ (tafamidis) 61 mg³, capsule molle, le laboratoire a fourni 4 études.

L'étude de phase III (B3461028 ou ATTR-ACT) sera présentée. Il s'agit d'une étude de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparative versus placebo, réalisée chez 441 patients dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une dose journalière de 20 mg ou 80 mg¹⁴ de tafamidis méglumine sur la mortalité toutes causes confondues et la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire (critère de jugement principal composite hiérarchisé).

D'autres études ont été déposées mais ne seront pas retenues :

- L'étude d'extension de l'étude ATTR-ACT (étude B3461045), multicentrique dont l'objectif principal est d'évaluer la mortalité toutes causes et la tolérance du tafamidis à long terme, qui est toujours en cours, sans résultat disponibles à ce jour.
- Une étude de phase II (B3461025), multicentrique, non comparative, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la stabilisation de la TTR à l'état d'équilibre mesurée par un test immunoturbidimétrique validé chez des patients atteints d'ATTR-CM héréditaire à mutation V122I ou sauvage et traités par tafamidis à la dose de 20 mg/j. Cette étude n'a pas été retenue du fait de son objectif pharmacodynamique et sans critère d'évaluation clinique.
- Une analyse post hoc¹⁵ comparant l'étude de phase II (B3461025), avec des patients ayant reçu 20 mg de tafamidis pendant 12 mois (dose plus faible que celle de l'AMM) versus une cohorte historique (TRACS). Au vu des données robustes de la phase III, cette étude post hoc de moins bon niveau de preuve, avec un dosage plus faible que celui de l'AMM, ne sera donc pas retenue.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase III évaluant la mortalité et la fréquence d'hospitalisation

Référence	Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. (2018) ¹⁶
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01994889
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de tafamidis méglumine, au dosage 20 mg ¹⁷ ou 80 mg ¹⁴ , en prise quotidienne, sur la mortalité toutes causes confondues et la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire versus placebo.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité versus placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 09 Décembre 2013. Dernière visite du dernier patient : 07 Février 2018.

¹⁴ La comparaison des doses 20 mg et 80 mg n'était pas prévue au protocole et l'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour démontrer la supériorité de l'une ou l'autre dose.

¹⁵ Sultan MB, Gundapaneni B et al. Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. Clin Med Insights Cardiol. 2017;11:1179546817730322.

¹⁶ Maurer MS, Schwartz JH et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018 ; 379:1007-16.

¹⁷ La forme tafamidis méglumine 20 mg n'a pas l'AMM dans l'amylose à transthyréine avec cardiomyopathie associée.

	Etude conduite dans 48 centres dans 13 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 28 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patients âgés de 18 à 90 ans ; • Patients atteints d'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec une cardiomyopathie (ATTR-CM) confirmée par la présence de dépôts amyloïdes dans des échantillons de biopsie cardiaque ou extracardiaque, avec mise en évidence d'un génotype TTR héréditaire et/ou d'une identification de la protéine précurseur de la TTR par immunohistochimie, scintigraphie ou spectrométrie de masse ; • Mise en évidence d'une atteinte cardiaque par échocardiographie avec une épaisseur diastolique de paroi du septum interventriculaire >12 mm ; • Antécédents médicaux d'insuffisance cardiaque avec au moins une hospitalisation antérieure pour insuffisance cardiaque ou signes cliniques d'insuffisance cardiaque (sans hospitalisation) se manifestant par des signes ou symptômes de surcharge volumique ou de pression intracardiaque élevée (pression veineuse jugulaire élevée, souffle court ou signes de congestion pulmonaire aux rayons X ou par auscultation, œdème périphérique) qui nécessitent un traitement par diurétique pour améliorer l'état du patient ; • Taux plasmatique de NT-proBNP ≥ 600 pg/mL ; • Score au test de marche de 6 min (6MWT) >100 m.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic d'amylose AL (à chaînes légères) ; • Classification fonctionnelle NYHA au stade IV ; • Antécédents de transplantation hépatique ou cardiaque, ou implantation de dispositif d'assistance circulatoire mécanique ; • Antécédents de traitement par tafamidis ; • Débit de filtration glomérulaire estimé à <25 mL/min/1,73 m² ; • Traitement concomitant par anti inflammatoires non stéroïdiens, acide tauroursodeoxycholique, doxycycline, inhibiteurs calciques ou digitaliques ; • Taux de transaminases plus de deux fois supérieur à la limite supérieure de la normale ; • Sévère dénutrition définie par un indice de masse corporelle modifié <600 kg/m² g/L ; • Insuffisance cardiaque ne résultant pas d'une ATTR-CM.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> • Transplantation cardiaque, cœur-foie ou implantation de dispositif d'assistance circulatoire mécanique
Schéma de l'étude	<p>Les patients ont été randomisés en 3 groupes pour recevoir quotidiennement tafamidis 20 mg, tafamidis 80 mg ou le placebo pendant une durée de 30 mois (Cf Figure 1) ; La stratification se faisait sur le génotype TTR (sauvage ou héréditaire) et selon la classification NYHA à l'inclusion (classe I, II ou III). Les patients ayant terminé l'étude pouvaient être inclus dans l'étude d'extension B3461045 sur la tolérance.</p> <pre> graph LR Selection[Sélection] --> Randomisation[Randomisation] Randomisation --> Taf20[Tafamidis 20 mg 1x/j] Randomisation --> Taf80[Tafamidis 80 mg 1x/j] Randomisation --> Placebo[Placebo] Taf20 --> Extension[Etude d'extension à long terme] Taf80 --> Extension Placebo --> Extension </pre> <p style="text-align: center;">Phase de traitement de 30 mois, en plus du traitement standard</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1:2 dans les 3 groupes suivants :</p> <p><u>Groupe placebo (n=177) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 comprimés de placebo, 1 fois/jour, par voie orale, pendant 30 mois. <p><u>Groupe tafamidis 20 mg (n=88) :</u></p>

	<p>Tafamidis méglumine, 20 mg/jour (1 comprimé de tafamidis 20 mg et 3 comprimés de placebo), voie orale, pendant 30 mois.</p> <p><u>Groupe tafamidis 80 mg (n=176) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tafamidis méglumine, 80 mg/jour (4 comprimés de tafamidis 20 mg), voie orale, pendant 30 mois. <p>Le choix du ratio a été réalisé sur la base d'un rationnel statistique afin d'assurer une puissance statistique suffisante pour les fins de l'analyse.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <p>Les patients étaient autorisés à recevoir leurs traitements standards dans le traitement symptomatique de l'ATTR-CM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les diurétiques, aucune restriction avant l'inclusion, puis des modifications de dose étaient permises à partir de la 4^{ème} semaine après la première visite. - pour les autres médicaments, les patients devaient être stabilisés depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p><u>Critère composite hiérarchisé évalué par un comité de suivi indépendant</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Mortalité toutes causes confondues à 30 mois</u> 2) <u>Fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire sur 30 mois</u> <i>définie comme le nombre de fois qu'un sujet a été hospitalisé (c'est-à-dire admis dans un hôpital) pour une morbidité liée à une maladie cardiovasculaire.</i> <p>L'analyse a été effectuée dans la population ITT modifiée (ITTm).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Variation par rapport à l'inclusion de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT) au 30^{ème} mois <i>Le test 6MWT est utilisé pour évaluer la distance qu'un participant peut parcourir à pied en 6 minutes. Les participants effectuent le test à un rythme qui leur est confortable, avec autant de pauses dont ils ont besoin.</i> • Variation par rapport à l'inclusion du score global au questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-OS) au 30^{em} mois <i>C'est un questionnaire complété par le patient constitué de 23 questions et conçu pour évaluer la qualité de vie liée à la santé des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il quantifie cinq domaines de façon spécifique à la maladie avec un total maximum de 100 points. Les domaines sont la limitation physique, les symptômes (fréquence, gravité et évolution dans le temps), la qualité de vie, l'interaction sociale et l'auto-efficacité</i> <p><u>Autres critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des tests (exploratoires)</u></p> <p>Au total, 23 critères de jugements secondaires ont été présentés par le laboratoire, dont 6/23 ont été jugés d'intérêt par la Commission et seront présentés succinctement. Ils apparaissent listés ci-dessous.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalité toutes causes confondues ; • Mortalité pour cause CV ; • Fréquence d'hospitalisation pour cause CV ; <i>Défini comme une admission nécessitant une prise en charge pour morbidité cardiovasculaire et résultant en une hospitalisation d'au moins 24h</i> • Nombre de jours d'hospitalisation pour cause CV ; • Variation par rapport à l'inclusion du taux de NT-proBNP ; <i>Le peptide NT-proBNP est un marqueur cardiaque à valeur pronostique pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche. Un niveau plus élevé du marqueur indique des dommages cardiaques</i> • Épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche (mm) ; <p>En complément, le statut vital au 30^{ème} mois (vivant/décédé) a été collecté pour tous les patients initialement recrutés, y compris pour les patients exclus au cours de l'étude.</p>

	L'imputabilité des décès et des hospitalisations ont été effectuées de façon objective par un panel d'experts externes à la conception de l'étude, aveugle au traitement reçu par les patients concernés.
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une réduction d'au moins 30% de la mortalité, puis une réduction de la fréquence des hospitalisations pour cause cardiovasculaire de 2,5 dans le groupe placebo et de 1,5 dans le groupe tafamidis (tafamidis 20 mg et tafamidis 80 mg analysés ensemble comme un seul groupe), entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de (160) et celle dans le groupe traité de 80 dans le groupe tafamidis 20 mg et 160 dans le groupe tafamidis 80mg), avec une puissance de 90% et un risque α de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 400.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>L'analyse principale a été menée en combinant les 2 groupes tafamidis 20 mg et tafamidis 80 mg en un seul, qui a ensuite été comparé au groupe placebo.</u></p> <p><u>Critère de jugement principal</u> Le critère composite hiérarchisé a été évalué dans la population ITTm avec la méthode de Finkelstein-Schoenfeld¹⁸ aussi appelée secondairement méthode du Win ratio non appariée¹⁹.</p> <p>Séquence hiérarchique :</p> <p><u>1. Mortalité toutes causes confondues à 30 mois</u> <u>2. Fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire sur 30 mois</u> Pour l'analyse principale, les transplantations cardiaques, cœur-foie, et implantations de dispositif d'assistance circulatoire mécanique ont été traités comme des décès.</p> <p><u>Analyse de sensibilité</u> Une analyse de sensibilité était prévue au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une analyse de sensibilité a été conduite en parallèle de l'analyse principale, chez les patients vivants n'ayant pas complété les 30 mois de suivi. La fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire a fait l'objet d'imputations multiples selon la méthode de Rubin. <p><u>Critères de jugements secondaires hiérarchisés</u> Évalués à l'aide de la méthode des moindres carrés avec des modèles à effets mixtes pour mesures répétées et d'analyses de covariance ANCOVA, avec une matrice de covariance non structurée. Les centres ainsi que les patients ont été traités comme des effets aléatoires alors que le traitement reçu, les visites réalisées, le statut TTR et les interactions visite au traitement ont été considérés comme des effets fixes, la valeur de référence à l'inclusion servant de covariable. Après les critères de jugement principaux, la séquence hiérarchique se poursuivait dans cet ordre :</p> <p><u>3. 6MWT : distance parcourue au test de marche de 6 min</u> <u>4. KCCQ-OS : questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City</u></p> <p><u>Autres critères secondaires</u> Les autres critères n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour la multiplicité et sont exploratoires. Parmi les critères qui sont détaillés dans l'avis, les méthodes d'analyses étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'analyse individuelle de la mortalité toutes causes confondues : modèle à risques proportionnels de Cox. • Pour l'analyse individuelle de la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire : modèle de régression de Poisson, en considérant le traitement, le génotype TTR (héréditaire vs sauvage), la classe NYHA à l'inclusion (classe I/II vs classe III), l'interaction du traitement en fonction du

¹⁸ La méthode de Finkelstein Schoenfeld est un test non paramétrique permettant de tester l'effet d'un traitement pour un critère combiné longitudinal et de survie.

¹⁹ Le Win ratio est une méthode statistique visant à mesurer le bénéfice thérapeutique, initialement la proportion de « gagnants » du traitement, puis le rapport des sommes des scores « gagnants » du nouveau traitement sur les scores « perdants » (donc sur les gagnants du traitement de référence) ou « Win ratio ». Si le win ratio obtenu est supérieur à 1 et l'intervalle de confiance à 95% exclut l'hypothèse nulle $H_0=1$, alors les résultats sont considérés comme significatifs et il y a un bénéfice statistique significatif du traitement par rapport au placebo.

statut TTR et l'interaction du traitement en fonction de la classe NYHA à l'inclusion comme facteurs, avec ajustement en fonction de la durée du traitement.

Populations d'analyse

- **Population de tolérance** : ensemble des patients randomisés ayant été traités par au moins une dose du traitement de l'étude.
- **Population ITTm (intention de traitement modifiée)** : ensemble des patients de la population de tolérance et ayant au moins une évaluation post-inclusion (visite clinique, hospitalisation ou décès constaté) ;
- **Population PP (per protocole)** : ensemble des patients de la population ITTm ayant reçu au moins 80% des doses de traitement prévues par l'étude et ne présentant pas de violation majeure du protocole ;

Principaux amendements au protocole

Amendement du 16 avril 2014 :

A cette date, 12 patients avaient déjà été inclus dans l'étude dont 8 dans le groupe tafamidis et 4 dans le groupe placebo.

- Ajout de l'acide tauroursodeoxycholique et de la doxycycline sur la liste des médicaments non autorisés dans l'étude ;
- Ajout de la détermination du statut transplantatoire des patients à 30 mois.

Amendement du 26 février 2015 :

A cette date, 258 patients avaient déjà été inclus dans l'étude dont 156 dans le groupe tafamidis et 102 dans le groupe placebo.

- Les patients bénéficiant d'une implantation de dispositif d'assistance circulatoire mécanique sont désormais considérés comme des décès dans l'analyse, au même titre que les patients bénéficiant d'une greffe de cœur ou cœur-foie.

Amendement du 24 mai 2016 :

- Suivi de tolérance des patients non recrutés dans l'étude d'extension pendant 28 jours suivant la dernière prise de traitement ; la durée de suivi initiale n'est pas précisée.
- Interruption du recrutement de patients atteints d'ATTR-CM de type sauvage, afin d'accroître le nombre de sujets atteints d'ATTR-CM de type héréditaire ; A cette date, il y avait 335 patients inclus atteints de forme sauvage (201 dans le groupe tafamidis et 134 dans le groupe placebo) et 106 patients atteints de forme héréditaire (63 dans le groupe tafamidis et 43 dans le groupe placebo)
- Regroupement des sujets de classe NYHA I et II à l'inclusion pour permettre la comparaison avec les sujets de classe NYHA III à l'inclusion dans l'analyse d'efficacité.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 441 patients ont été randomisés dans l'étude (cf. Figure 2) :

- 88 patients dans le groupe tafamidis 20 mg (cette posologie ne correspond pas à celle de l'AMM),
- 176 patients dans le groupe tafamidis 80 mg,
- 177 dans le groupe placebo.

Le nombre d'arrêts prématurés de traitement a été de 23 (26,1 %) dans le groupe tafamidis 20 mg, 51 (29 %) dans le groupe tafamidis 80 mg et 81 (45,8 %) dans le groupe placebo.

Tableau 1. Populations d'analyse de l'étude ATTR- ACT

	Groupe tafamidis 20 mg (%)	Groupe tafamidis 80 mg (%)	Groupe Placebo (%)
Patients randomisés	88	176	177
Population de tolérance	88 (100)	176 (100)	177 (100)
Population ITTm	88 (100)	176 (100)	177 (100)
Population PP	84 (95,5)	171 (97,2)	169 (95,5)

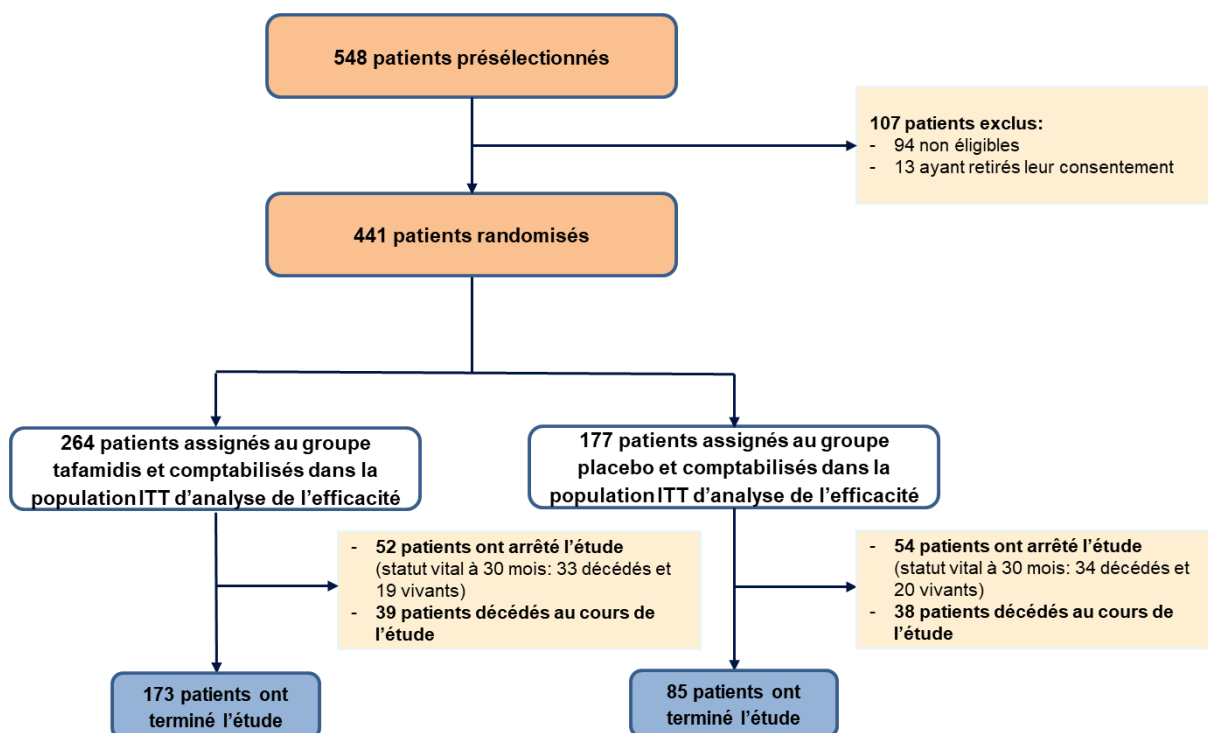


Figure 2. Etude B3461028 – Répartition des patients

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes : il s'agissait principalement d'hommes (90,2%), âgés en moyenne de de $74,5 \pm 7,2$ ans dans le groupe tafamidis combiné et de $74,1 \pm 6,7$ ans dans le groupe placebo

La répartition des formes d'amylose était comme suit : 24% (106/441) des patients inclus avaient une amylose de type héréditaire, et 76 % (335/441) avaient une amylose de type sauvage.

Concernant les classifications NYHA, 37 patients (8,4 %) avaient une insuffisance cardiaque de classe I, 263 (59,6 %) avaient une insuffisance cardiaque de classe II et 141 (32 %) de classe III.

Le détail des caractéristiques des patients à l'inclusion est présenté dans le Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude B3461028, dans la population ITT

Caractéristiques	Groupe Tafamidis 20 mg (n = 88)	Groupe Tafamidis 80 mg (n = 176)	Groupe Tafamidis Poolé (n = 264)	Groupe Placebo (n = 177)
Age, ans				
Moyenne (écart-type)	73,3 ± 7,1	75,2 ± 7,2	74,5 ± 7,2	74,1 ± 6,7
Médiane (étendue Q1-Q3)	73,5 (51-86)	76,0 (46-88)	75 (46-88)	74 (51-89)
Sexe, n (%)				
Hommes	83 (94,3)	158 (89,8)	241 (91,3)	157 (88,7)
Femmes	5 (5,7)	18 (10,2)	23 (8,7)	20 (11,3)
Génotype TTR, n (%)				
hATTR	21 (23,9)	42 (23,9)	63 (23,9)	43 (24,3)
wtATTR	67 (76,1)	134 (76,1)	201 (76,1)	134 (75,7)
Classification NYHA, n (%)				
Classe I	8 (9,1)	16 (9,1)	24 (9,1)	13 (7,3)
Classe II	57 (64,8)	105 (59,7)	162 (61,4)	101 (57,1)
Classe III	23 (26,1)	55 (31,3)	78 (29,5)	63 (35,6)
Taux de NT-proBNP, pg/mL				
Médiane	2682,0	3122,0	2995,9	3161,0
Ecart interquartile	-	-	1751,5-4861,5	1864,4-4825,0
Constantes échocardiographiques				
Fraction d'éjection ventriculaire gauche, %	49,0 ± 10,0	48,0 ± 10,5	48,4 ± 10,3	48,6 ± 9,5
Épaisseur de la paroi interventriculaire, mm	16,7 ± 3,6	16,7 ± 3,8	16,7 ± 3,8	16,2 ± 3,5
Diamètre antéro-postérieur auriculaire gauche, mm	43,4 ± 7,0	43,9 ± 7,1	43,8 ± 7,0	43,7 ± 6,1
Volume systolique du ventricule gauche, mL	46,2 ± 14,2	45,5 ± 16,9	45,8 ± 16,1	45,1 ± 16,9
Déformation longitudinale globale, %	-9,4 ± 3,0	-9,3 ± 3,7	-9,3 ± 3,5	-9,4 ± 3,6
Pacemaker permanent, n (%)				
	2 (2,3)	11 (6,3)	13 (4,9)	12 (6,8)
Défibrillateur cardiaque implanté, n (%)				
	5 (5,7)	11 (6,3)	16 (6,1)	9 (5,1)
Distance moyenne parcourue au test 6MWT, m				
	362,1 ± 123,2	344,8 ± 120,3	350,6 ± 121,3	353,3 ± 126,0
Score KCCQ-OS				
	67,6 ± 21,6	67,1 ± 21,3	67,3 ± 21,4	65,9 ± 21,7

► Critère de jugement principal composite hiérarchisé évalué par un comité de suivi indépendant

Le nombre de patients décédés a été de 23 (26,1 %) dans le groupe tafamidis 20 mg, 49 (27,8 %) dans le groupe tafamidis 80 mg et de 72 (40,7 %) dans le groupe placebo ; avec un hazard ratio calculé sur la base des 2 groupes tafamidis combinés (groupe tafamidis 20 mg et groupe tafamidis 80 mg) et du groupe placebo, de 0,70 (IC95 % = [0,51 ; 0,96]), p=0.0259 (suivi médian non fourni par le laboratoire).

La fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire a été de 0,48 pour le groupe tafamidis, avec les doses de tafamidis 20 mg et 80 mg combinés en un seul groupe, versus 0,70 pour le groupe placebo, avec un risque relatif de 0,68 (IC95% = [0,56 ; 0,81]) p<0.0001.

L'analyse prévue au protocole dans la population ITTm a démontré la supériorité du tafamidis par rapport au placebo avec un win ratio¹⁹ = 1,695 (IC95 % [1,255 ; 2,289] ; p=0,0006), sur la réduction de la mortalité toutes causes confondues et de fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire chez les patients atteints d'ATTR-CM.

Une analyse du critère de jugement principal a également été réalisée dans la population per protocole et a montré des résultats concordants avec les résultats de l'analyse principale.

Les résultats de l'analyse de sensibilité par la méthode des imputations multiples de Rubin ont été concordants avec les résultats de l'analyse principale sur la réduction de la mortalité toutes causes confondues et de fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire chez les patients atteints d'ATTR-CM.

Les critères de stratification ont été le génotype de la TTR et la classification NYHA à l'inclusion.

Les résultats du critère de jugement principal en fonction de cette stratification sont présentés dans la figure 3 ci-dessous.

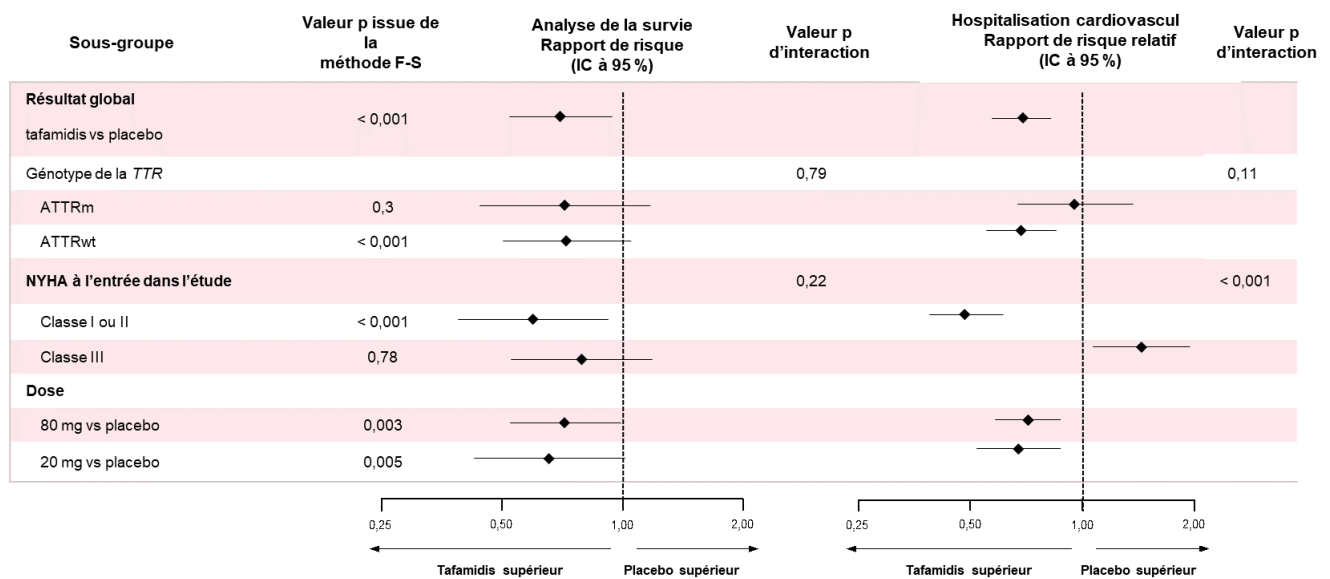


Figure 3. Résultats de l'analyse du critère de jugement principal composite hiérarchisé, de la mortalité toutes causes confondues et de la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire dans l'étude ATTR-ACT

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT) entre l'inclusion et le 30^{ème} mois (population ITT)

L'analyse statistique du test de marche a montré une moindre dégradation de la distance parcourue entre l'inclusion et le 30^{ème} mois en faveur du groupe tafamidis par rapport au groupe placebo avec une différence moyenne des moindres carrés de $75,68 \pm 9,24$ mètres ; IC 95% = [57,56, 93,80] $p < 0,0001$.

La distance moyenne de marche dans le groupe tafamidis était de 350,55 (121,3) mètres à l'inclusion et dans le groupe placebo la distance de marche était de 353,26 (125,98) mètres. Les patients du groupe tafamidis ont eu une perte en moyenne de 30,46 (87,88) mètres, et ceux du groupe placebo ont eu une perte de 89,67 (105,15) mètres en moyenne.

Variation du score global obtenu au questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-OS) entre l'inclusion et le 30^{ème} mois (population ITT)

L'analyse statistique du score global obtenu au questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-OS) a montré une moindre dégradation de la qualité de vie entre l'inclusion et le 30^{ème} mois en faveur du groupe tafamidis par rapport au groupe placebo avec une différence moyenne des moindres carrés de $13,65 \pm 2,13$; IC95% = [9,48 ; 17,83] $p < 0,0001$.

Le score moyen au questionnaire dans le groupe tafamidis était de $67,27 \pm 21,35$ points à l'inclusion et pour le groupe placebo, le score moyen était de $65,89 \pm 21,73$ points à l'inclusion.

Les patients du groupe tafamidis ont eu une perte de 7,16 points en moyenne sur le questionnaire, et ceux du groupe placebo ont perdu en moyenne 20,81 points.

► Autres critères de jugements secondaires exploratoires

Au total, 6 critères de jugements secondaires, bien qu'exploratoires, ont été retenus à titre informatif en raison de leur pertinence clinique et sont présentés ci-dessous.

- **Mortalité toutes causes confondues** : Le rapport de risque du modèle proportionnel de Cox sur ce critère était de 0,698, (IC95 % = [0,508, 0,958]) pour les groupes tafamidis, suggérant une réduction de 30,2 % du risque de décès par rapport au groupe placebo.
- **Mortalité pour causes cardiovasculaires** : Le rapport de risque du modèle de risque proportionnel de Cox sur la mortalité cardiovasculaire était de 0,691, (IC95 % = [0,488, 0,980]), suggérant une réduction de 30,9 % du risque de décès d'origine cardiovasculaire dans les groupes tafamidis par rapport au groupe placebo
- **Fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire** : le rapport de risque du modèle de régression de Poisson sur la fréquence d'hospitalisation cardiovasculaire était de 0,6761, (IC 95% = [0,5639, 0,8107]), suggérant une réduction de 32,4% de la fréquence d'hospitalisation dans le groupe tafamidis par rapport au groupe placebo
- **Variation par rapport à l'inclusion du taux de NT-proBNP** : A l'inclusion, le taux de NT pro BNP dans le groupe tafamidis était de 3948 pg/ml et de 3845 pg/ml dans le groupe placebo. Au bout de 30 mois il est passé à 1248 pg/ml dans les groupes tafamidis et à 3502 pg/ml dans le groupe placebo ; l'écart type est de -2180 IC95% [-3326,14 ; -1034,95], ce qui suggère une plus grande réduction du taux de NT-proBNP dans le groupe tafamidis par rapport au groupe placebo.
- **Nombre de jours d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire** : En moyenne, les patients du groupe tafamidis ont passé 8.30 (15) jours hospitalisés pour cause cardiovasculaire, contre 12.10 (20.84) jours pour les patients du groupe placebo ; l'écart-type est de -3,72, IC95% [-7,05 ; -0,39], ne suggérant pas de différence.
- **Épaisseur du ventricule gauche** : à l'inclusion, l'épaisseur du ventricule gauche dans le groupe tafamidis était de $16,67 \pm 3,76$ mm et de $16,17 \pm 3,53$ mm dans le groupe placebo. Au bout de 30 mois, l'épaisseur du ventricule gauche est passé à $17,44 \pm 3,45$ mm dans le groupe tafamidis et à $17,41 \pm 3,37$ mm dans le groupe placebo. La différence entre le groupe tafamidis et le groupe placebo est donc de -0,27 mm, IC95% [-1,55 ; 1,01], ne suggérant pas de différence.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par VYNDAQEL (tafamidis) a été évaluée dans l'étude B3461028 en tant que critère de jugement secondaire d'efficacité hiérarchisé à l'aide du **questionnaire KCCQ-OS, questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City** (cf. chapitre 8.1.1 sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés).

Il s'agit d'un questionnaire auto-administré, constitué de 23 questions et conçu pour évaluer la qualité de vie liée à la santé des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il quantifie cinq domaines de façon spécifique à la maladie avec un total maximum de 100 points (plus le score est grand, meilleure est la qualité de vie évaluée par les patients). Les domaines explorés sont la limitation physique, les symptômes (fréquence, gravité et évolution dans le temps), la qualité de vie, l'interaction sociale et l'auto-efficacité. Il s'agit d'un auto-questionnaire validé par les praticiens en cas d'insuffisance cardiaque. D'après avis d'expert méthodologiste, une des limites de cette échelle repose sur le fait d'agréger 5 domaines pour former un « score global » dont la pertinence n'est pas assurée, notamment en raison de l'absence de validité structurelle de type analyse factorielle confirmatoire.

L'analyse statistique du score global obtenu au questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-OS) a démontré une moindre dégradation de la qualité de vie entre l'inclusion et le 30^{ème} mois en faveur du groupe tafamidis par rapport au groupe placebo avec une différence moyenne des moindres carrés de $13,65 \pm 2,13$ points (IC95% = [9,48 ; 17,83]), $p < 0,0001$.

Les questionnaires de qualité de vie EQ-5D-5L (EuroQoL à 5 dimensions) et PGA (Patient Global Assessment) faisaient partie des critères de jugement secondaire exploratoires mais n'ont pas été retenus faute d'analyse pré-spécifiée au protocole et de gestion de l'inflation du risque α lié aux analyses multiples.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude de phase III (B3461028) évaluant la mortalité et la fréquence d'hospitalisation

La population évaluable pour la tolérance était de 441 patients.

La proportion d'événements indésirables a été similaire entre les 3 groupes avec 98,9% (87/88) d'événements indésirables survenus dans le groupe tafamidis 20 mg, 98,3% (173/176) dans le groupe tafamidis 80 mg et 98,9% (175/177) dans le groupe placebo.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 66 (75 %) patients du groupe tafamidis 20 mg, 133 (75,6 %) patients du groupe tafamidis 80 mg et 140 (79,1 %) patients du groupe placebo. Le tableau 3 présente le nombre d'événements et effets indésirables observés au cours du traitement.

Tableau 3. Analyse des événements et effets indésirables observés au cours du traitement dans l'étude B3461028 (population de tolérance)^a

	Tafamidis 20 mg (N=88) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=176) n (%)	Tafamidis total (N=264) n (%)	Placebo (N=177) n (%)
Evénements indésirables (toutes causes confondues)				
Nombre d'EI	1036	2138	3174	2463
Patients avec EI	87 (98,9)	173 (98,3)	260 (98,5)	175 (98,9)
Patients avec EI graves	66 (75,0)	133 (75,6)	199 (75,4)	140 (79,1)
Patients avec EI sévères ^b	54 (61,4)	110 (62,5)	164 (62,1)	114 (64,4)
Interruptions de traitement dus à des EI	16 (18,2)	40 (22,7)	56 (21,2)	51 (28,8)
Réductions de dose dues à des EI	0	2 (1,1)	2 (0,8)	4 (2,3)
Interruptions temporaires de traitement dues à des EI	20 (22,7)	33 (18,8)	53 (20,1)	46 (26,0)
Effets indésirables (liés au traitement)				
Nombre d'EI	67	226	293	207
Patients avec EI	34 (38,6)	79 (44,9)	113 (42,8)	90 (50,8)
Patients avec EI graves	2 (2,3)	3 (1,7)	5 (1,9)	4 (2,3)
Patients avec EI sévères ^b	3 (3,4)	5 (2,8)	8 (3,0)	5 (2,8)
Interruptions de traitement dus à des EI	0	1 (0,6)	1 (0,4)	3 (1,7)
Réductions de dose dues à des EI	0	2 (1,1)	2 (0,8)	3 (1,7)
Interruptions temporaires dues à des EI	2 (2,3)	5 (2,8)	7 (2,7)	7 (4,0)

^a Comprend les événements survenant jusqu'à 28 jours après la dernière dose de traitement.

^b Ayant donné lieu à l'arrêt du traitement, une réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du traitement.

Le tableau 4 présente les événements indésirables observés au cours de l'étude, avec une fréquence supérieure à 5 %

Tableau 4. Evènements indésirables fréquents (incidence >5%) observés au cours de l'étude B3461028 selon la classification MedDRA dans la population de tolérance

Evénements indésirables survenus chez > 5 % des patients	Tafamidis 20 mg N=88 n (%)	Tafamidis 80 mg N=176 n (%)	Placebo N=177 n (%)
Fibrillation atriale	16 (18,2)	35 (19,9)	33 (18,6)
Insuffisance cardiaque	30 (34,1)	46 (26,1)	60 (33,9)
Insuffisance cardiaque congestive	17 (19,3)	22 (12,5)	33 (18,6)
Douleur abdominale	6 (6,8)	9 (5,1)	8 (4,5)
Constipation	14 (15,9)	26 (14,8)	30 (16,9)
Diarrhée	10 (11,4)	22 (12,5)	39 (22,0)
Nausée	9 (10,2)	20 (11,4)	36 (20,3)
Fatigue	16 (18,2)	29 (16,5)	33 (18,6)
Œdème périphérique	17 (19,3)	30 (17,0)	31 (17,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (8,0)	17 (9,7)	16 (9,0)
Infection des voies urinaires	9 (10,2)	16 (9,1)	27 (15,3)
Chute	27 (30,7)	43 (24,4)	41 (23,2)
Surcharge de liquide	13 (14,8)	19 (10,8)	29 (16,4)
Goutte	10 (11,4)	18 (10,2)	29 (16,4)
Syndrome du canal carpien	5 (5,7)	5 (2,8)	4 (2,3)
Etourdissements	17 (19,3)	25 (14,2)	37 (20,9)
Syncope	5 (5,7)	11 (6,3)	16 (9,0)
Insuffisance rénale aiguë	12 (13,6)	17 (9,7)	29 (16,4)
Dyspnée	21 (23,9)	29 (16,5)	55 (31,1)
Effusion pleurale	12 (13,6)	14 (8,0)	32 (18,1)

▮ Evénements indésirables cardiaques

Des évènements indésirables cardiaques ont été signalés chez 53 patients (60,2 %) du groupe tafamidis 20 mg, 97 (55,1 %) du groupe tafamidis 80 mg et 109 (61,6 %) du groupe placebo. Parmi ces évènements indésirables, certains ont été recensés comme étant des évènements indésirables graves, chez 33 (37,5 %) patients du groupe tafamidis 20 mg, chez 70 (39,8 %) patients du groupe tafamidis 80 mg, et chez 81 (45,8 %) des patients du groupe placebo

On retrouve notamment :

- Fibrillation atriale : chez 16 (18,2 %) patients du groupe tafamidis 20 mg, dont 7 (8 %) sont considérés comme graves, 35 (19,9 %) patients du groupe tafamidis 80 mg dont 11 (6,3 %) graves, et 33 (18,6 %) patients du groupe placebo dont 8 (4,5 %) graves.
- Insuffisance cardiaque : chez 30 (34,1 %) patients du groupe tafamidis 20 mg dont 16 (18,2 %) sont considérés comme graves, 46 (26,1 %) patients du groupe tafamidis 80 mg, dont 34 (19,3 %) graves, et 60 (33,9 %) patients du groupe placebo, dont 40 (22,6 %) graves.
- Insuffisance cardiaque aiguë : chez 4 (4,5 %) patients du groupe tafamidis 20 mg dont 4 (4,5 %) sont considérés comme graves, 24 (13,6 %) patients du groupe tafamidis 80 mg dont 23 (11,9 %) graves, et 17 (9,6 %) patients du groupe placebo dont 17 (9,6 %) graves.
- Insuffisance cardiaque congestive : chez 17 (19,3 %) patients du groupe tafamidis 20 mg dont 14 (15,9 %) sont considérés comme graves, 22 (12,5 %) patients du groupe tafamidis 80 mg dont 21 (11,9 %) graves, et 33 (18,6 %) patients du groupe placebo dont 31 (17,5 %) graves.
- Tachycardie ventriculaire : chez 3 (3,4 %) patients du groupe tafamidis 20 mg, 7 (4 %) patients du groupe tafamidis 80 mg et 13 (7,3 %) patients du groupe placebo

▮ Arrêt de traitement

Les arrêts de traitement ont concerné 23 patients (26,1 %) du groupe tafamidis 20 mg, 51 (29 %) patients du groupe tafamidis 80 mg et 81 (45,8 %) patients du groupe placebo.

Parmi ces arrêts, 28 concernaient les arrêts dus à des effets indésirables du traitement, dont 5 (5,7 %) chez les patients du groupe tafamidis 20 mg, 12 (6,8 %) chez les patients du groupe tafamidis 80 mg et 11 (6,2 %) chez les patients du groupe placebo.

▮ Décès

Au total, 144 patients sont décédés :

- 77 pendant la période de l'étude : 14 (15,9 %) décès chez les patients du groupe tafamidis 20 mg, 25 (14,2 %) chez les patients du groupe tafamidis 80 mg et 38 (21,5 %) chez les patients du groupe placebo,
- 67 pendant la période de suivi : 9 (10,2 %) décès chez les patients du groupe tafamidis 20 mg, 26 (13,6 %) patients du groupe tafamidis 80 mg et 34 (19,2 %) du groupe placebo.

La cause du décès était cardiovasculaire pour 17 (19,3 %) patients dans le groupe tafamidis 20 mg, 36 (20,5 %) dans le groupe tafamidis 80 mg et 50 (28,2 %) dans le groupe placebo.

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

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

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité - Toxicité sur la reproduction et l'allaitement - Modifications de la fonction thyroïdienne, en particulier chez la femme enceinte
Informations manquantes	- Patients atteints d'insuffisance rénale sévère - Patients avec une classification NYHA IV (indication ATTR-CM) - Efficacité et tolérance chez les patients avec une mutation autre que V30M

8.3.3 Données issues des PSUR

D'après les données du dernier PSUR, n°10 couvrant la période du 16 mai 2018 au 15 mai 2019, il n'y a pas eu de nouveaux signaux de tolérance et aucune action n'a été mise en place pour des raisons de tolérance.

Suite à la demande du PRAC lors de l'évaluation du PSUR n°6, les cas d'arythmies cardiaques sont toujours sous surveillance, sans pour autant être considérés comme un signal.

8.3.4 Données issues du RCP

« D'après le RCP en rubrique 4.8 Effets indésirables, il est indiqué :

« Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité reflètent l'exposition de 176 patients atteints d'ATTR-CM à 80 mg (4 x 20 mg) de tafamidis méglumine administrés une fois par jour au cours d'un essai contrôlé contre placebo de 30 mois mené chez des patients ayant reçu un diagnostic d'ATTR-CM (voir rubrique 5.1).

La fréquence des événements indésirables chez les patients traités par 80 mg de tafamidis méglumine a été généralement similaire et comparable à celle du placebo.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les patients traités par 80 mg de tafamidis méglumine par rapport au placebo : flatulences [8 patients (4,5%) versus 3 patients (1,7%)] et élévation des tests de fonction hépatique [6 patients (3,4%) versus 2 patients (1,1%)]. Aucune relation causale n'a été établie.

Les données de tolérance pour tafamidis 61 mg ne sont pas disponibles car cette formulation n'a pas été évaluée dans l'étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo. »

08.4 Données d'utilisation de VYNDAQEL, 20 mg, capsule molle

L'ANSM a octroyé une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour VYNDAQEL, 20 mg, capsule molle,²⁰ le 28 novembre 2018 dans l'indication « traitement de l'amylose cardiaque héréditaire ou sauvage à transthyrétine chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III ». Les dosages recommandés sont de 20 mg ou 80 mg¹⁴ par jour (4 capsules de 20 mg). Cette décision a été validée par le Collège de la HAS le 19 décembre 2018 qui a précisé « qu'il n'y a pas d'argument pour différencier les deux dosages, ni en termes d'efficacité, ni en termes d'effets indésirables. Il n'y a donc pas d'argument en faveur de l'utilisation d'emblée de la posologie la plus élevée (80 mg/j au lieu de 20 mg/j) ».

Durant la première année de cette RTU, entre le 28 novembre 2018 et le 27 novembre 2019, 978 patients ont été inclus dont 477 avec une forme sauvage et 91 avec une forme héréditaire. Concernant le diagnostic, pour 568 patients, une confirmation génétique avait été apportée, 269 patients n'ont pas eu de test génétique et l'information était manquante pour 141 patients.

Au total, 117 patients (12 %) avaient une insuffisance cardiaque NYHA de classe I à l'inclusion, 549 (56,2 %) avaient une insuffisance cardiaque de classe II, 308 (31,5 %) avaient une insuffisance cardiaque de classe III et 3 (0,3 %) de classe IV ; soit au total, 88 % des patients qui avaient une insuffisance cardiaque de classe II ou III.

L'âge moyen au moment de l'inclusion était de 79,7 ± 7,3 ans.

La posologie prescrite était de 20 mg/jour pour 968/978 patients (99,2 %). La RTU a débuté pour 8 patients avec la dose de 80 mg/jour et la posologie n'était pas rapportée pour 2 patients.

En date du 27 novembre 2019, 43 patients avaient arrêté le traitement après 114 jours en moyenne dans le cadre de la RTU :

- 5 patients avaient rejoint l'étude B3461045, l'extension de la phase III B3461028 et continuaient à recevoir du tafamidis,
- 18 patients étaient décédés,
- 10 patients avaient arrêté à cause de l'évolution de leur score NYHA, sans généralisation possible,
- 9 en raison d'évènements indésirables,
- 7 pour d'autres raisons, non précisées.

La posologie à l'arrêt était de 20 mg/jour, soit la même qu'à l'inclusion pour 42 patients. Cette donnée était manquante pour un patient.

Durant cette première année de RTU, 85 événements indésirables ont été rapportés (56 graves et 29 non graves) et 19 patients sont décédés. Les événements indésirables rapportés étaient :

- Des évènements cardiaques pour 22 patients :
 - un syndrome coronarien aigu (n = 1),
 - une amylose cardiaque (n = 2),
 - une insuffisance cardiaque (n=11)
 - une insuffisance cardiaque chronique (n=8)
- Des troubles gastro-intestinaux pour 8 patients :
 - inconfort (n=1)
 - douleur abdominale (n=1)
 - ascite (n=1)
 - constipation (n=2)
 - diarrhée (n=2)
 - hémorragie digestive (n=1)

²⁰ VYNDAQEL, 20 mg, n'est pas la spécialité évaluée dans cet avis. Cependant la RTU de VYNDAQEL, 20 mg permet de caractériser l'utilisation du tafamidis dans la cardiomyopathie et donc d'apporter des informations pour l'évaluation de VYNDAQEL 61 mg.

08.5 Résumé & discussion

VYNDAQEL, 61 mg, capsule molle (tafamidis)³, a été évalué dans le cadre d'une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités est indiqué dans « le traitement de l'amylose à transthyrétine sauvage ou héréditaire chez des patients adultes présentant une cardiomyopathie ».

L'évaluation dans cette indication repose sur l'étude B3461028 de phase III, multicentrique randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèles, comparative versus placebo. Son objectif principal était d'évaluer la supériorité d'une dose orale journalière de 20 mg ou 80 mg¹⁴ de tafamidis méglumine par rapport au placebo sur la mortalité toutes causes confondues et la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire (critère de jugement principal composite hiérarchisé), versus placebo ainsi que la sécurité et la tolérance du traitement.

► Efficacité

L'étude B3461028 a inclus 441 patients dont 176 dans le groupe tafamidis 80 mg, 88 dans le groupe tafamidis 20 mg et 177 dans le groupe placebo. Il s'agissait majoritairement d'hommes (90,2 %), âgés en moyenne de 74,3 ans (min : 46 ans, max : 89 ans) ; 24 % des patients inclus avaient une amylose de type héréditaire, et 76 % avaient une amylose de type sauvage.

L'analyse du critère de jugement principal était réalisée sur un critère composite hiérarchisé, le taux de mortalité toutes causes confondues à 30 mois et la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire sur 30 mois. Le nombre de patients décédés a été de 23 (26,1 %) dans le groupe tafamidis 20 mg, 49 (27,8 %) dans le groupe tafamidis 80 mg et de 72 (40,7 %) dans le groupe placebo ; avec un HR = 0,70 (IC95% [0,51 ; 0,96]), statistiquement significatif en faveur du groupe tafamidis (calculé sur la base des 2 groupes tafamidis combinés). La fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire a été de 0,48 pour le groupe tafamidis versus 0,70 pour le groupe placebo, avec un risque relatif de 0,68 (IC95% [0,56 ; 0,81]) soit un résultat statistiquement significatif en faveur du groupe tafamidis.

Un win ratio a également été calculé ; WR = 1,695 (IC95 % [1,255 ; 2,289] ; p=0,0006), soit un résultat statistiquement significatif en faveur de groupe tafamidis.

L'analyse hiérarchisée a été poursuivie pour 2 critères de jugement secondaires : la variation par rapport à l'inclusion de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT) au 30^{ème} mois et la variation par rapport à l'inclusion du score global au questionnaire de qualité de vie sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-OS) au 30^{ème} mois. Ces 2 tests séquentiels ont été significatifs et ont démontré la supériorité du tafamidis versus placebo avec :

- pour le 6MWT, une moindre dégradation de la distance parcourue entre l'inclusion et le 30^{ème} mois en faveur du groupe tafamidis par rapport au groupe placebo avec une différence moyenne des moindres carrés de 75,68 ± 9,24 mètres (IC 95 % = [57,56, 93,80], p<0,0001).
- pour le questionnaire de qualité de vie sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-OS), une moindre dégradation de la qualité de vie entre l'inclusion et le 30^{ème} mois a été démontré en faveur du groupe tafamidis par rapport au groupe placebo avec une différence moyenne des moindres carrés de 13,65 ± 2,13 (IC95% = [9,48 ; 17,83], p<0,0001).

Les questionnaires de qualité de vie EQ-5D-5L (EuroQoL à 5 dimensions) et PGA (Patient Global Assessment) faisaient partie des critères de jugement secondaires exploratoires mais n'ont pas été retenus faute d'analyse pré-spécifiée au protocole et de gestion de l'inflation du risque α lié aux analyses multiples.

► Tolérance

La proportion d'événements indésirables a été similaire entre les groupes tafamidis et placebo, avec 98,9% (87/88) d'événements indésirables survenus dans le groupe tafamidis 20 mg, 98,3 % (173/176) dans le groupe tafamidis 80 mg et 98,9% (175/177) dans le groupe placebo.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 66 (75 %) patients du groupe tafamidis 20 mg, 133 (75,6 %) patients du groupe tafamidis 80 mg et 140 (79,1 %) patients du groupe placebo.

Parmi ces évènements indésirables graves, des troubles cardiaques, notamment de la fibrillation atriale ou une insuffisance cardiaque, congestive ou non, sont survenus chez 33 (37,5 %) patients du groupe tafamidis 20 mg, chez 70 (39,8 %) patients du groupe tafamidis 80 mg et chez 81 (45,8 %) patients du groupe placebo.

Les arrêts de traitement ont concerné 23 patients (26,1%) du groupe tafamidis 20 mg, 51 (29 %) patients du groupe tafamidis 80 mg et 81 (45,8 %) patients du groupe placebo.

Au total, 144 patients sont décédés :

- 77 durant la période de l'étude : 14 (15,9 %) décès chez les patients du groupe tafamidis 20 mg, 25 (14,2 %) chez les patients du groupe tafamidis 80 mg et 38 (21,5 %) chez les patients du groupe placebo,
- 67 pendant la période de suivi : 9 (10,2 %) décès chez les patients du groupe tafamidis 20 mg, 26 (13,6 %) patients du groupe tafamidis 80 mg et 34 (19,2 %) du groupe placebo. La cause du décès était cardiovasculaire pour 17 (19,3 %) patients dans le groupe tafamidis 20 mg, 36 (20,5 %) dans le groupe tafamidis 80 mg et 50 (28,2 %) dans le groupe placebo.

Pour rappel, le profil de tolérance de tafamidis dans l'indication dans la polyneuropathie symptomatique de stade 1 chez les patients ayant une ATTR avait été considéré par la Commission comme acceptable et rassurant, avec un recul sur plusieurs années¹⁷.

Discussion

L'étude de phase III a démontré la supériorité du tafamidis par rapport au placebo sur 4 critères que sont : la mortalité toutes causes confondues à 30 mois et la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire sur 30 mois (critère de jugement principal), ainsi que sur le test de marche de 6 min et le questionnaire de Kansas City sur la cardiomyopathie (KCCQ-OS) (critères de jugement secondaires hiérarchisés). La Commission salue la qualité méthodologique de l'étude dans cette maladie rare : comparative, randomisée, en double aveugle, avec hiérarchisation des critères dont la qualité de vie.

Le profil de tolérance du tafamidis observé dans l'étude clinique a mis en évidence des évènements indésirables cardiaques qui sont à mettre en perspective avec les symptômes et la gravité de la pathologie sous-jacente. Par ailleurs le recul d'utilisation du tafamidis sur plusieurs années dans l'ATTR pour la forme polyneuropathie a été considéré comme rassurant.

De par son mécanisme d'action sur la stabilisation des tétramères, il n'est pas attendu de différence dans l'efficacité du traitement dans les 2 formes d'amylose à transthyrétine, que ce soit héréditaire ou sauvage.

Pour autant :

- Il n'y a pas de réversion complète de la maladie, ni de guérison possible au vu du mécanisme d'action du tafamidis,
- Les patients de classe NYHA IV étaient exclus de l'étude et très peu de patients de classe NYHA I (8,4 %) ont été inclus, limitant la transposabilité des résultats chez ces patients.
- La comparaison des doses 20 mg et 80 mg n'était pas prévue au protocole et l'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour démontrer la supériorité de l'une ou l'autre dose. La Commission s'interroge donc sur le choix de la dose.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de VYNDAQEL, 61 mg³, capsule molle (tafamidis) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, VYNDAQEL (tafamidis) à 61 mg³ apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

08.6 Programme d'études

Une étude d'extension (B3461045) de la phase III, B3461028, est en cours, et devrait se terminer en décembre 2026²¹. La publication des résultats des analyses intermédiaires est prévue fin 2020/début 2021.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique de l'amylose cardiaque à transthyréline repose actuellement sur des traitements symptomatiques conventionnels de l'insuffisance cardiaque^{22,23}:

- Médicaments de l'insuffisance cardiaque tels que les antagonistes de l'aldostérone ou les diurétiques. Les bêtas-bloquants ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne sont pas très bien tolérés dans ce cas-là et donc non recommandés.
- Médicaments de la fibrillation atriale tels que des anticoagulants (warfarine).

Dans le traitement de l'amylose cardiaque, trois mécanismes d'action sont ciblés⁷:

- Suppression de la transthyréline anormale et/ou de sa source principale de synthèse :

La greffe de foie peut être envisagée. Elle n'est cependant pas indiquée chez les patients ayant une forme sauvage, et est généralement recommandée dans les stades précoces de la maladie pour les patients atteints de forme héréditaire.

Une transplantation cœur-foie peut également être envisagée chez des patients ayant une cardiomyopathie amyloïde sans atteinte neurologique, ou chez des patients candidats à une greffe hépatique et avec une atteinte cardiaque confirmée par échocardiographie, en cas de mutations autre que Val30Met.

- Stabilisation de la transthyréline :

Le tafamidis sous la forme VYNDAQEL, 20 mg, dispose d'une RTU dans 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, depuis le 28/11/2018

A ce jour, aucun médicament disposant d'une AMM n'a été évalué avec ce mécanisme d'action en France.

- Résorption des fibrilles amyloïdes toxiques de transthyréline :

A ce jour, aucun médicament basé sur ce mode d'action ne possède d'AMM dans l'ATTR-CM.

Par ailleurs, 3 médicaments disposent d'une AMM dans l'ATTR, mais uniquement dans la forme neurologique : ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen) et VYNDAQEL 20 mg (tafamidis). Aucune donnée n'est disponible à ce jour sur l'association ou la séquence d'utilisation de ces différents médicaments en cas d'ATTR avec une atteinte à la fois cardiaque et neurologique.

Place de VYNDAQEL 61 mg, capsule molle (tafamidis)³ dans la stratégie thérapeutique :

VYNDAQEL (tafamidis) est un traitement de 1ère intention de l'amylose à transthyréline avec cardiomyopathie. Il s'agit du seul médicament disposant d'une AMM dans cette indication. La Commission souligne :

- que les patients de classe NYHA IV étaient exclus de l'étude et très peu de patients de classe NYHA I (8,4 %) ont été inclus dans l'étude,
- qu'elle s'interroge sur la dose retenue par l'AMM à 80 mg et non 20 mg en l'absence de données robustes portées à la connaissance de la CT permettant de discriminer les 2 dosages en termes d'efficacité et de tolérance.

²¹ [INTERNET] consulté le 13/08/2020 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02791230>

²² Rapezzi C, Quarta CC et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. Nat Rev Cardiol 2010, 7:398–408.

²³ [INTERNET] consulté le 12/08/2020 <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/06/5124-Tafamidis-for-TTR-CM-V1.0-JUN2018-NON-CONF.pdf>

Pour les patients ayant une ATTR avec à la fois une atteinte cardiaque et une atteinte neurologique, la Commission ne peut se prononcer sur la stratégie d'utilisation conjointe ou séquentielle des différents traitements existants, ONPATTRO (patisiran), TEGSEDI (inotersen) et VYNDAQEL 20 mg (tafamidis méglumine) ou désormais VYNDAQEL 61 mg (tafamidis)³, dans la stratégie thérapeutique de l'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie associée, faute de données.

VYNDAQEL est le seul traitement dans l'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie.

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec une cardiomyopathie est une maladie rare, grave et d'évolution fatale.
- ▶ VYNDAQEL 61 mg, capsule molle (tafamidis)³ est un traitement préventif de la formation de nouveaux dépôts amyloïdes.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à VYNDAQEL dans cette indication.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence
- du besoin médical majeur identifié,
- de l'impact démontré sur l'organisation des soins notamment en termes de diminution de la fréquence d'hospitalisation,
- de la réponse partielle au besoin identifié (supériorité démontrée en termes de mortalité toutes causes et de qualité de vie),

VYNDAQEL (tafamidis) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VYNDAQEL (tafamidis) 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 : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration dans une étude clinique de bonne qualité méthodologique (phase III, randomisée en double-aveugle) de la supériorité du tafamidis (20 mg et 80 mg) par rapport au placebo, chez les patients ayant une amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie en termes de :

- mortalité toutes causes confondues à 30 mois avec un HR = 0,70 IC95 % [0,51 ;0,96] p=0,0259 et fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire sur 30 mois RR = 0,68 IC95 % [0,56 ;0,81] p<0,0001 (critère de jugement principal),
- test de marche de 6 min et de qualité de vie évaluée par le questionnaire de Kansas City sur la cardiomyopathie (critères de jugement secondaires hiérarchisés).
- le profil de tolérance satisfaisant du tafamidis,
- le besoin médical majeur dans cette maladie grave,

la Commission considère que VYNDAQEL apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients adultes ayant une amylose à transthyrétine héréditaire ou sauvage avec cardiomyopathie.

010.3 Population cible

La population cible de VYNDAQEL (tafamidis) correspond aux patients ayant une amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire et ayant une cardiomyopathie.

Aucune étude épidémiologique française ou européenne permettant d'estimer l'incidence ou la prévalence de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie n'a été retrouvée. La proportion de patients ayant une ATTR-CM n'est donc pas connue, mais peut être approchée par :

- Les données de la société nationale française de médecine interne (SNFMI) indiquent que 1/1 00000 patients sont atteints d'ATTR²⁴. Cela permet d'estimer la population des patients atteints d'ATTR à 6700 patients en France. Toutefois on ne dispose pas de données permettant de préciser parmi ces patients atteints d'ATTR ceux ayant une cardiomyopathie associée,
- Une étude e-PACT, fournie par le laboratoire sur la base du système national des données de santé (SNDS).

L'étude e-PACT (étude de la Prévalence de l'Amylose Cardiaque à Transthyrétine), non interventionnelle, rétrospective visait à décrire à partir des données du SNDS la prévalence de l'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie entre 2011 et 2017.

Le codage de l'ATTR-CM n'existe pas dans le PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information). Le laboratoire a donc mis en place un algorithme afin de pouvoir estimer la prévalence de cette pathologie : l'inclusion dans l'étude se faisait si au moins un séjour hospitalier, une hospitalisation à domicile ou une ALD (affection de longue durée) avec un diagnostic d'amylose ou au moins un séjour hospitalier, une hospitalisation à domicile ou une ALD avec un code diagnostique lié à une pathologie cardiaque possiblement liée à l'amylose (insuffisance cardiaque, arythmie, troubles de la conduction ou cardiomyopathie) ou un acte associé à la prise en charge d'une amylose cardiaque étaient référencés.

Suivant cet algorithme, la prévalence cumulée de l'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie sur la période de 2007 à 2017 a été évaluée à 5042 patients.

Plusieurs limites ont été identifiées à cette étude :

- Il s'agit d'une estimation de la prévalence de la prise en charge de la maladie et non de la prévalence de la maladie elle-même ;
- Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée au cours de cette étude ;
- Du fait de l'absence de marqueur spécifique de la pathologie dans le SNIIRAM (système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie), les algorithmes sont probabilistes ; cependant, on ne sait si le choix de l'algorithme a été de prioriser la sensibilité ou la spécificité de celui-ci, ce qui peut conduire à sélectionner un nombre différent de patients. Ainsi, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire est le trouble du rythme le plus fréquent (prévalence de 1,5 à 2 % dans la population générale) suggérant une recherche peu spécifique, avec de nombreux faux positifs ;

²⁴ Site de la SNFMI [INTERNET] consulté le 24/08/2020 <http://www.snfmi.org/content/amyloses>

- Les fortes variations annuelles suggèrent également la dépendance à des codages (PMSI) dont l'exhaustivité et la qualité ont pu varier depuis 2011.

Malgré les limites de cette étude, il s'agit actuellement de la meilleure approche disponible pour estimer la population cible dans l'ATTR-CM.

Sur cette base, la population cible de VYNDAQEL est estimée à 5000 patients.

La Commission précise cependant que, compte tenu de la rareté de la maladie et du peu d'informations disponibles, cette estimation pourra être réévaluée sur la base de nouvelles données robustes françaises qui pourraient être générées.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

Sans objet

► Autre demande

La Commission s'interroge sur la dose retenue par l'AMM à 80 mg et non 20 mg en l'absence de données robustes portées à la connaissance de la CT permettant de discriminer les 2 dosages en termes d'efficacité et de tolérance.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 septembre 2020 Date d'adoption : 23 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Association Française contre l'Amylose
Présentations concernées	<u>VYNDAQEL 61 mg, capsule molle</u> Boîte de 30 (CIP : 34009 302 020 7 4)
Demandeur	PFIZER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale pour la première présentation de VYNDAQEL 20 mg, capsule molle dans l'indication de l'ATTR-PN: 16/11/2011 (procédure centralisée). AMM pour VYNDAQEL 61 mg, capsule molle dans l'ATTR-CM : 17/02/2020 (procédure centralisée).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament orphelin (date d'octroi du statut : 19/12/2019). Une autre présentation de tafamidis, « VYNDAQEL 20 mg, capsule molle » fait l'objet d'une RTU et est délivré en rétrocession dans l'indication : « amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sauvage, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III ». Médicament soumis à prescription initiale hospitalière (PIH). Prescription initiale annuelle réservée aux cardiologues. Renouvellement non restreint.
Code ATC	N07XX08 Tafamidis