

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****VYNDAQEL (tafamidis), méglumine****Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge d'une polyneuropathie symptomatique liée à une amylose à transthyréline et compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse****L'essentiel**

- ▶ VYNDAQEL a l'AMM dans le traitement de l'amylose à transthyréline (TTR) chez les patients adultes ayant une polyneuropathie symptomatique de stade 1, pour retarder le déficit neurologique périphérique.
- ▶ L'efficacité du tafamidis pour ralentir l'évolution du déficit neurologique périphérique n'est documentée qu'à un stade précoce de la maladie et en cas de mutation V30M de la TTR. Son intérêt dans la prise en charge est modeste et reste à confirmer. Aucun effet sur les complications cardiaques n'a été établi.
- ▶ Le recul d'utilisation est limité pour évaluer le profil de tolérance à plus long terme, notamment le risque d'infection et d'atteinte hépatique.

**Stratégie thérapeutique**

- En dehors des traitements visant à réduire les symptômes de la maladie (douleurs neurogènes, troubles urinaires, troubles digestifs, impuissance, hypotension orthostatique), le traitement de référence de l'amylose à TTR est la transplantation hépatique. Elle vise à prévenir la formation de nouveaux dépôts amyloïdes en supprimant la principale source de TTR mutée, ralentit la progression de la neuropathie dans 70 % des cas à long terme (recul de 18 ans) et double la médiane de survie. En cas d'insuffisance rénale ou cardiaque sévère, une double greffe rein-foie ou cœur-foie peut se discuter.

**Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Si les résultats cliniques préliminaires se confirment, l'intérêt de VYNDAQEL serait de 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. Sa prescription peut aussi être envisagée chez les patients ayant une contre-indication à une transplantation hépatique, seul traitement étiologique actuel.

**Données cliniques**

- Le tafamidis (20 mg/j par voie orale) a été évalué dans une étude randomisée *versus* placebo chez 128 patients adultes atteints d'amylose à transthyréline avec mutation V30M et ayant une polyneuropathie symptomatique majoritairement au stade précoce (98 % des patients au stade 1).

Après 18 mois de traitement, la progression de la neuropathie et la qualité de vie (critères principaux) n'ont pas été différents entre tafamidis et placebo. La proportion de répondeurs (augmentation de moins de 2 points par rapport à l'inclusion du score de déficience neuropathique) était de 45 % avec tafamidis *versus* 29,5 % avec placebo (non significatif). La variation moyenne du score de qualité de vie QOL-DN 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 (non significatif).

Une analyse complémentaire prévue au protocole ne considérant pas la transplantation hépatique (traitement de référence) comme un échec de traitement, a montré qu'à 18 mois, la proportion de répondeurs était plus élevée avec tafamidis qu'avec placebo (54,7 % vs 36,1 %,  $p = 0,0367$ ). Il en est de même lorsqu'on exclut de l'analyse les patients transplantés (60 % vs 38 % ;  $p = 0,041$ ). Dans le groupe tafamidis, la qualité de vie mesurée par le score QOL-DN a été maintenue alors que les patients du groupe placebo ont eu une détérioration de la qualité de vie.

La transposabilité des résultats en fonction de l'âge, du stade de la maladie et de l'existence d'autres mutations que V30M n'est pas assurée. Les analyses ne considérant pas la transplantation comme un échec au tafamidis suggèrent un ralentissement de l'aggravation du déficit neurologique périphérique.

- Le nombre de patients exposés au tafamidis dans l'indication et aux posologies de l'AMM est faible (175 patients-an-années). Les données de tolérance chez les patients ayant une mutation non V30M sont limitées à 21 patients.

Dans la seule étude comparative, les effets indésirables plus fréquemment rapportés avec tafamidis qu'avec placebo ont été : infections urinaires (10,8 % des patients vs aucun), douleurs des extrémités (7,7 % vs. 4,8 %), céphalées (7,7 % vs 15,9 %), diarrhée (9,2 % vs. 11,1 %), douleurs abdominales (7,7 % vs. 3,2 %), nausées (6,2 % vs. 9,5 %), vomissements (4,6 % vs. 7,9 %) et constipation (1,5 % vs. 6,3 %).

Des élévations d'enzymes hépatiques ont été rapportées chez des patients traités par tafamidis.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par VYNDAQEL est modéré dans l'indication de l'AMM.
- Compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse, VYNDAQEL apporte une amélioration du service médical rendu mineure\*\* (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge des adultes ayant une amylose à transthyréline (TTR).
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

---

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

