

RECOMMANDATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE DU TAFAMIDIS DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

VYNDAQEL 20 mg, capsule molle

Laboratoire PFIZER

DCI	tafamidis
Code ATC	N07XX08 (autre médicament du système nerveux)
Motif de l'examen	Auto saisine de la HAS en vue de la prise en charge à titre dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1.
Indication concernée	« 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. »

Critères de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Absence d'alternative appropriée (absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU) <input checked="" type="checkbox"/> Utilisation de la spécialité indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation <input checked="" type="checkbox"/> Intérêt de la spécialité pour les patients (article R163-26 du code de la sécurité sociale)
Population concernée	Estimation : inférieure à 20 000 patients en France (cf. paragraphe 06)
Conclusion	<input checked="" type="checkbox"/> Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire <input type="checkbox"/> Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	Novembre 2018
Durée de la RTU	3 ans
Indication	« 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. »
Protocole ¹	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patientes traitées. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs seront recueillies et analysées par les laboratoires concernés et transmises périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite à la validation par l'ANSM, le 28/11/2018, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour la spécialité à base de tafamidis, la HAS examine le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans les indications retenues par l'ANSM.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

03.1 Indications définies dans la RTU proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

« 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. »

03.2 Indication de l'AMM actuellement prise en charge

Indication	VYNDAQEL est indiqué 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.
Date de l'avis CT	11/04/2012
SMR/ASMR	Le service médical rendu par VYNDAQEL est modéré. 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 transthyréline (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.
Taux de remboursement	100%

¹ La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

04 MODALITES D'UTILISATION

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivait VYNDAQEL (tafamidis) dans le cadre de la RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>) notamment pour ce qui concerne les contre-indications, mises en garde, et effets indésirables.

04.1 Posologie

4.1.1 Posologie définie par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

« La posologie recommandée est de 20 mg ou 80 mg (4 capsules de 20 mg) par jour, par voie orale, en 1 prise par jour.

En l'état actuel des données, les doses de 20 mg et de 80 mg ont un rapport bénéfice/risque présumé positif. Aucune des posologies recommandées n'a prouvé sa supériorité en matière de bénéfice et de risque par rapport à l'autre. »

Important : le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du tafamidis doit toujours être évalué au regard de l'optimisation des traitements standards de référence en cardiologie et des alternatives thérapeutiques possibles, notamment pour les patients candidats à la transplantation.

Pour plus d'informations se reporter au protocole de l'ANSM.

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance

4.2.1 Précautions d'emploi définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

« Les précautions d'emploi figurant dans le RCP en vigueur (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

4.2.2 Conditions de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

« Dans le cadre de la RTU, VYNDAQEL est soumis à prescription hospitalière et réservé aux cardiologues spécialisés dans la prise en charge des amyloses cardiaques. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

05.1 La maladie

« L'amylose cardiaque à transthyréline (TTR) est une pathologie potentiellement mortelle caractérisée par l'accumulation de fibrilles amyloïdes dans le myocarde. Ces dépôts induisent une cardiomyopathie ainsi que des symptômes d'insuffisance cardiaque tels que dyspnée, fatigue, hypotension orthostatique et syncope. Certaines infiltrations peuvent aussi entraîner des troubles de la conduction. L'amylose cardiaque est une pathologie du sujet âgé. Elle se manifeste principalement chez les individus de sexe masculin (ratio homme-femme de 20 :1), âgés de plus de 60 ans^{2,3}. Il existe des formes héréditaires ou mutées, liées à une mutation génétique, et des formes acquises, également appelées séniles ou sauvages.

C'est une maladie rare, désignée comme maladie orpheline et actuellement sous-diagnostiquée⁴. La prévalence de la forme cardiaque sénile (ou sauvage) en Europe a été estimée à moins de 3/10000. Elle représenterait environ 13% des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée⁵. La forme héréditaire (mutée) représenterait 5% des patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique présumée⁶.

Modalités de diagnostic : Selon les données récentes de la littérature^{4,7}, le diagnostic de l'amylose cardiaque à TTR repose sur la combinaison de plusieurs éléments :

- des signes d'insuffisance cardiaque restrictive à l'échocardiographie ou l'IRM cardiaque,
- une scintigraphie osseuse au Tc99 positive confirmant l'atteinte cardiaque, couplée au dosage des chaînes légères libres, à l'électrophorèse des protéines sériques et à la protéinurie de Bence Jones négatifs (afin d'écarter une amylose AL),
- un test génétique permettant de caractériser une amylose héréditaire ou sénile.

En dernier lieu, une biopsie extra-cardiaque (salivaire, tissus adipeux,...) ou cardiaque peut confirmer la suspicion d'amylose TTR préétablie par scintigraphie osseuse.

Les patients sont généralement âgés de plus de 60 ans, atteints d'hypertrophie ventriculaire gauche concentrique et symptomatiques de classe NYHA II ou III. »

05.2 Stratégie thérapeutique

Place de VYNDALTEL (tafamidis) dans la stratégie thérapeutique :

Selon le protocole de l'ANSM, « La transthyréline est une protéine de structure tétramérique synthétisée dans le foie. La production de fibrilles amyloïdes (fibrillogénèse) se produit lorsque la structure tétramérique de la protéine TTR se dissocie en intermédiaires monomériques qui peuvent alors se réassembler en composés solubles, filaments et fibrilles amyloïdes.

Le tafamidis est un composé de haute affinité et de forte sélectivité pour son site de liaison, qui inhibe la dissociation des tétramères de transthyréline en monomères. »

² Falk et al. Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked. *Circulation* 2011; 124(9):1079-85.

³ Grogan et al. Natural History of Wild type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(10):1014-20.

⁴ Gillmore et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133(24):2404-12.

⁵ Gonzalez-Lopez et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015 Oct 7;36(38):2585-94.

⁶ Damy et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016; 37(23):1826-34.

⁷ <http://www.reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/espace-medecin/pour-le-cardiologue/les-examens-complementaires-pour-le-diagnostic-des-amyloses> - consulté le 13 septembre 2018

05.3 Analyse des données disponibles⁸

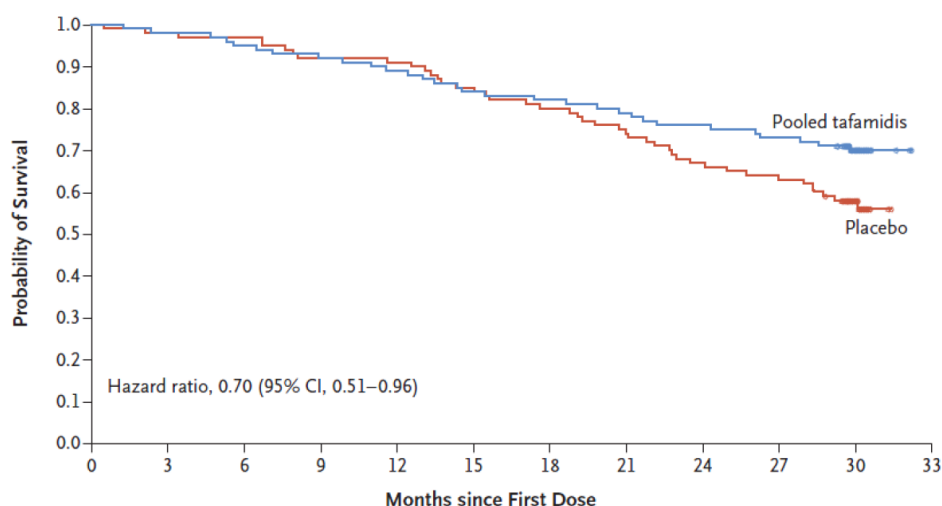
05.3.1 Données d'efficacité

Selon le protocole de l'ANSM : « L'étude ATTR-ACT7 est un essai clinique de phase 3, multicentrique, international, randomisé, en bras parallèles, contrôlé, versus placebo, publié en août 2018 dans le NEJM, comparant l'effet du tafamidis méglumine à la posologie de 20 ou 80 mg par jour versus placebo sur la mortalité toutes causes et le nombre d'hospitalisations de causes cardiovasculaires après 30 mois de traitement.

La population de l'étude était composée de patients âgés en moyenne de 74 ans et d'environ 90% d'hommes. La répartition était d'environ 24% de formes mutées et d'environ 76% de formes séniles. Environ 90% des patients avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II ou III. Les résultats de l'analyse primaire d'efficacité montrent une supériorité du tafamidis par rapport au placebo à la fois sur les doses poolées ($p < 0.001$), le dosage 80 mg ($p = 0.003$) et le dosage 20 mg ($p = 0.005$), selon l'analyse de Finkelstein-Schoenfeld.

L'analyse des composantes du critère primaire d'efficacité montre une diminution de la mortalité toutes causes sous tafamidis de 30% (HR 0.70 ; 95%IC, 0.51-0.96) : 29.5% sous tafamidis 20mg/80mg vs 42.9% sous placebo, après 30 mois de traitement. Le nombre d'hospitalisations de causes cardiovasculaires a été diminué de 32% (RR 0.68 ; 95%IC, 0.56-0.81) : 0.48/an sous tafamidis 20mg/80mg vs 0.70/an sous placebo, après 30 mois de traitement.

Sur les courbes de survie de Kaplan-Meier, la différence entre les groupes tafamidis et placebo n'apparaît qu'à partir du 15^{ème} mois de traitement.



No. at Risk (cumulative no. of events)

Pooled tafamidis	264 (0)	259 (5)	252 (12)	244 (20)	235 (29)	222 (42)	216 (48)	209 (55)	200 (64)	193 (71)	99 (78)	0 (78)
Placebo	177 (0)	173 (4)	171 (6)	163 (14)	161 (16)	150 (27)	141 (36)	131 (46)	118 (59)	113 (64)	51 (75)	0 (76)

Les analyses en sous-groupe en fonction de la forme de la maladie (héréditaire ou sauvage) et de la classe NYHA (classe I-II ou classe III) montrent une tendance à la réduction du critère primaire d'efficacité et de la mortalité dans le bras tafamidis par rapport au bras placebo. Concernant les hospitalisations cardiovasculaires, celles-ci sont également moins nombreuses dans le groupe tafamidis que dans le groupe placebo, excepté dans le sous-groupe des patients de la classe NYHA III. »

A noter, la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour montrer une différence d'efficacité entre les doses de 20 et de 80 mg. Les analyses en sous-groupe en fonction de la dose montrent une tendance à la réduction du critère primaire d'efficacité, de la mortalité et des hospitalisations cardiovasculaires, avec les doses de 20mg et de 80mg par rapport au bras placebo.

⁸ Maurer M et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379:1007-16.

05.3.2 Données de tolérance

Selon le protocole de l'ANSM : « Concernant les données de tolérance, la sécurité d'emploi du tafamidis à la dose de 20 mg est évaluée dans le cadre de l'AMM conditionnelle depuis 2011. Les données de l'essai clinique ATTR-ACT semblent confirmer un faible niveau de risque pour le patient aux posologies de 20 mg/jour et de 80 mg/jour. »

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi (cf. Annexe I) et le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V du protocole de l'ANSM) »

05.4 Résumé & discussion

Selon l'ANSM « Compte tenu de l'AMM actuelle de VYNDAQEL dans les formes neurologiques de l'amylose TTR et des résultats de l'étude pivot de phase III présentés ci-dessus, l'ANSM estime que les données scientifiques disponibles à ce jour constituent un faisceau d'arguments permettant d'établir que le rapport bénéfice/risque du tafamidis à la dose de 20 mg ou de 80 mg en une prise par jour est présumé favorable dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine, dans l'attente de l'évaluation complète du dossier de demande d'extension d'indication au niveau européen. »

06 POPULATION CONCERNEE

Selon les données de Orphanet⁹, la prévalence de la forme cardiaque sénile (ou sauvage) en Europe serait estimée à environ 3/10 000. Elle représenterait environ 13% des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée⁵. La forme héréditaire (mutée) représenterait 5% des patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique présumée⁶.

Selon le centre de référence de l'hôpital Henri Mondor (Créteil), la population rejointe serait de l'ordre de 1 000 à 2 000 patients, du fait que la RTU est réservée "aux cardiologues spécialisés dans la prise en charge des amyloses cardiaques" et en raison du sous-diagnostic de cette maladie.

On ne dispose pas de données permettant de déterminer précisément la population cible de VYNDAQEL dans le cadre de la RTU, mais compte tenu de ces informations, la population concernée par l'utilisation de VYNDAQEL 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 est inférieure à 20 000 patients.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

- ▶ la gravité de l'amylose cardiaque à transthyrétine, maladie potentiellement mortelle,
- ▶ l'absence de spécialité de même principe actif et de même dosage remboursable à ce jour chez ces patients,
- ▶ le fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt thérapeutique pour les patients,

⁹ Prévalence des maladies rares. Données bibliographiques, Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies. Les Cahiers d'Orphanet. Numéro 1 Juin 2018.

le Collège de la HAS considère que les spécialités à base de tafamidis (VYNDAQEL) peuvent faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans l'indication : « 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. » si le prescripteur estime qu'elles sont indispensables pour la prise en charge de ces patients.

Le Collège souligne que bien que dans le cadre de la RTU, la posologie recommandée de VYNDAQEL soit de 20 ou 80 mg par jour en 1 prise, 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).