



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 septembre 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

VYNDAQEL – Réévaluation et renouvellement d'inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné reste dehors.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour VYNDAQEL, il s'agit d'un examen dans le cadre d'une réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande de la Commission de la Transparence, en même temps du renouvellement d'inscription de cette spécialité.

VYNDAQEL a obtenu l'AMM dans cette indication en novembre 2011 sous conditions exceptionnelles. Étant donné la rareté de la maladie, il n'était pas possible d'obtenir une information complète sur le médicament. L'Agence européenne du médicament a demandé au laboratoire de fournir annuellement un rapport contenant toute nouvelle information disponible ainsi qu'une étude sur la base du registre THAOS regroupant des patients atteints de la maladie dans le cadre de l'étude B3461029, concernant l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de VYNDAQEL chez les patients non porteurs de la mutation V30M étant donné que l'étude de phase III, analysée dans le dossier d'AMM, avait inclus uniquement des patients porteurs de cette mutation.

La Commission de la Transparence avait rendu un avis le 11 avril 2012 et avait attribué un SMR modéré et une ASMR de niveau IV dans la prise en charge des patients adultes atteints de l'amylose à transthyrétine notamment en soulignant que l'efficacité du tafamidis pour ralentir le déficit neurologique périphérique n'a pas été démontrée et que les informations disponibles pour ce produit sont limitées aux patients de stade précoce et en cas de mutation V30M.

Pour information, il y a une RTU en cours octroyée à VYNDAQEL fin 2018 dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sénile. Le laboratoire a déposé une demande d'extension d'indication dans l'amylose cardiaque début 2019.

Dans le contexte, la Commission a récemment évalué deux autres médicaments dans le traitement de la polyneuropathie à transthyrétine : ONPATTRO (patisiran), indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. L'AMM a été octroyée en mai 2018. La Commission de la Transparence a rendu un avis en mars 2019 et attribué un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique. À ce jour, le médicament n'est pas encore pris en charge.

On a aussi TEGSEDI (inotersen) dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 et 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR), avec une AMM octroyée en 2018 et un avis de la Commission de la Transparence d'avril 2019, attribuant un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique à l'exclusion d'ONPATTRO. TEGSEDI n'est pas pris en charge à ce jour.

Pour le dossier, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR III.

Nous avons une contribution de patients de l'association française contre l'amylose et un rapport d'expert du Professeur Corcia dont je lirai les conclusions. Il ne pouvait pas être présent.

Pour les données, l'étude de phase III déjà revue par la Commission en avril 2012 était une étude randomisée comparative qui n'a pas démontré la supériorité de tafamidis chez les patients porteurs de la mutation V30M sur les deux critères de jugement principaux, l'analyse à 18 mois de l'évolution du score NIS des membres inférieurs (sévérité des neuropathies périphériques) et sur la qualité de vie.

Il y a eu une analyse complémentaire prévue au protocole qui n'avait pas considéré la transplantation hépatique comme un échec de traitement et avait suggéré un maintien de la qualité de vie pour les patients recevant tafamidis et une dégradation de la qualité de vie pour les patients sous placebo.

Sur le taux de répondeur, cette analyse complémentaire avait montré qu'à 18 mois, il y avait 54 % de patients répondeurs dans le groupe tafamidis versus 36 dans le groupe placebo.

Concernant les nouvelles données apportées dans ce dossier, il y a l'étude de suivi B3461023, qui prévoit un suivi sur 10 ans et qui est toujours en cours. C'est une étude descriptive sans hypothèse statistique formulée. Nous avons une évaluation à 66 mois du score NIS des membres inférieurs chez les patients V30M qui est suggérée. Pour 37 patients ayant reçu tafamidis pendant 30 mois, 18 mois dans l'étude de phase III FX-005 et 12 mois dans son étude d'extension, on a un score NIS de 8,21, correspondant à un traitement d'une durée de huit ans. Pour 35 patients qui avaient d'abord reçu le placebo dans l'étude de phase III puis tafamidis dans l'étude d'extension, soit un traitement total de 6,5 ans, on a un score NIS de 13,73.

Nous avons l'étude ancillaire B3461029 qui exploite les données du registre de patients THAOS et qui inclut des patients ayant une mutation différente de V30M. L'objectif est de comparer la progression de la maladie sur 12 mois par rapport aux traitements symptomatiques disponibles puis sur 12 mois avec le traitement par tafamidis. À ce jour, nous avons seulement 25 des 50 patients prévus qui ont été inclus. C'est une étude non comparative et en ouvert. Les résultats exploratoires sont d'un intérêt limité et présentés dans le dossier.

Il y a aussi trois études de cohorte. L'étude de cohorte portugaise permet d'avoir plus de recul sur l'efficacité et la tolérance du médicament à long terme. Elle a inclus 3160 patients porteurs de la mutation V30M. Nous avons une médiane de survie globale de 11 ans chez les patients non traités, 24,7 ans chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique et une médiane de survie globale non atteinte chez les patients recevant tafamidis. Le recul était moins important pour le tafamidis puisqu'il était limité seulement à cinq ans depuis le moment où tafamidis était disponible.

Enfin, il y avait deux études de cohorte, une française et une italienne, dont je ne présente pas les résultats étant donné la faiblesse de leur méthodologie et le faible nombre de patients inclus.

Pour ce qui est la tolérance, il n'y a pas de nouveau signal rapporté. Le profil de tolérance connu de VYNDAQEL n'est pas modifié.

Je lis la conclusion du rapport du Professeur Corcia qui indique que « la neuropathie amyloïde familiale est une neuropathie sévère dont le pronostic naturel a été modifié par les thérapeutiques actuellement disponibles. Le tafamidis a montré un effet positif confirmé par toutes les études menées depuis l'essai pivot.

« Depuis les premiers résultats menés sur les patients atteints d'une neuropathie amyloïde familiale par mutation M30V, l'effet positif a été objectivé pour les patients porteurs d'autres mutations du gène de la transthyrétine. Ainsi, la restriction d'une mutation V30M peut être levée pour l'indication du tafamidis dans les neuropathies amyloïdes.

« À la lecture des documents fournis pour cette expertise sur les essais et résultats du tafamidis dans l'amylose, la prescription de cette molécule reste pertinente dans les neuropathies amyloïdes familiales de stade 1, quelle que soit la mutation transthyrétine identifiée dorénavant. Les études de suivi confirment la bonne tolérance du tafamidis.

« Bien qu'il soit impossible de comparer l'effet de cette molécule par rapport aux dernières proposées dans cette indication en l'absence d'études ad hoc, les résultats des études princeps concernant le patisiran et l'inotersen conduisent toutefois à privilégier ces deux molécules. La voie d'administration orale du tafamidis lorsqu'une administration injectable est difficile à mettre en place.

« Enfin, les informations récentes portées au profit du tafamidis semblent insuffisantes pour reconsidérer l'ASMR et le SMR de cette molécule. »

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Il aborde les deux problèmes, l'efficacité et la mutation, en soulignant qu'il y avait plusieurs études en cours.

M. le P^r CLANET.- D'abord, resituer ces médicaments. Tafamidis est le premier médicament qui a été utilisé, qui a montré un petit effet, par rapport à l'évolution des neuropathies amyloïdes et globalement de ce type d'amylose qui est une pathologie extrêmement invalidante à la fois par les problèmes neurologiques, les problèmes de dystonie et les problèmes cardiovasculaires.

Tafamidis est actuellement largement utilisé par les collègues au début de la maladie avec les éléments qui confirment qu'il retarde mais qu'il n'empêche pas l'évolution de la maladie.

Sur le plan pharmacologique, il agit en diminuant les dépôts d'amylose. Il agit sur les mécanismes physicochimiques à l'origine de l'agrégation de la protéine à l'intérieur des cellules. C'est un mode d'action complètement différent d'ONPATTRO (patisiran) et TEGSEDI (inotersen) qui sont l'un des oligonucléotides antisens et l'autre des petits ARN interférents.

Deuxièmement, où en sommes-nous de la disponibilité des uns et des autres ? Nous avons ONPATTRO et TEGSEDI, et dans sa grande sagesse, le Collège a décidé de faire faire, vu les coûts

que cela pouvait représenter, une évaluation médico-économique d'ONPATTRO et TEGSEDI (ONPATTRO en particulier) et il y a eu une réticence assez importante du comité par rapport au modèle proposé.

Nous regardions tout à l'heure pour nous rendre compte qu'actuellement, ONPATTRO n'est pas encore disponible. Il est disponible en post-ATU, mais je rappelle que, dans le cadre de l'ATU (et c'est ce que nous regardions tout à l'heure et ce que disent les associations), tafamidis était considéré comme la première indication et que dans le cadre de l'ATU, ONPATTRO était considéré comme un stade 2 et non pas un stade 1 alors que nous avons donné ici un SMR important pour le stade 1 et le stade 2. Cela peut expliquer effectivement ce que disent les associations. Jean-Pierre va en parler tout à l'heure.

Le troisième élément dont je voudrais vous parler, c'est qu'effectivement, j'en ai rediscuté avec quelques collègues, aujourd'hui, ils mettent ONPATTRO en premier (les deux autres médicaments en premier), mais la relation qui peut y avoir entre l'ensemble de ces médicaments et la stratégie thérapeutique aujourd'hui, c'est encore un peu prématuré, d'autant plus qu'il n'est pas impossible également, mais il faut des études complémentaires, que l'on puisse combiner puisqu'ils ont des impacts pharmacologiques différents, les deux types de médicaments, ONPATTRO et tafamidis.

Aujourd'hui, l'attitude qui est celle des experts et qui est celle de Corcia, c'est de dire qu'il n'y a pas de raison de changer le SMR et l'ASMR de tafamidis, qui est effectivement probablement en retrait par rapport aux autres médicaments, mais, d'autant plus qu'il y a des études dans le cadre des pathologies cardiaques et qu'il y a des études en cours sur l'amylose cardiaque, il ne serait pas pertinent de changer quoi que ce soit dans l'appréciation que la Commission de la Transparence avait eue par rapport à tafamidis.

M. le P^r DAUBERT. - Je voudrais intervenir toujours dans le même registre. Quand nous parlons de traitement de l'amylose à transthyrétine, je veux rappeler qu'il s'agit d'une maladie ubiquitaire avec deux cibles principales, le nerf périphérique dont nous parlons aujourd'hui et le cœur.

Dans les grandes cohortes d'amylose à transthyrétine avec manifestations neurologiques, 50 à 60 % des patients ont une atteinte cardiaque détectée. Nous savons que ces patients meurent préférentiellement d'insuffisance cardiaque de leur cardiopathie.

Quand nous avons discuté d'ONPATTRO et TEGSEDI, nous nous étions un peu inquiétés de la faiblesse des études cardiovasculaire. Il n'y avait que des données exploratoires basées pour la plupart sur l'échocardiographie avec suivi à court terme. Avec ONPATTRO, il y avait certes une tendance à la régression ou du moins à la non-progression de la cardiopathie, ce qui n'était pas le cas avec TEGSEDI.

Il n'en est rien pour tafamidis. C'est le seul avoir des données solides de morbi-mortalité dans la cardiopathie amyloïde. Il y a eu une étude publiée dans le *New England* en septembre 2018 sur 400 patients qui avaient une cardiopathie amyloïde mais qui, pour la plupart, avaient aussi une

polyneuropathie. L'étude très bien faite sur le plan méthodologique montre des résultats inattendus avec une réduction de 32 % du critère principal combiné de morbi-morbidité et de 30 % de mortalité globale. Ces résultats étaient tellement importants et étonnants qu'une demande de RTU a été immédiatement initiée par l'ANSM, relayée par la Commission et la HAS. Un an plus tard, les choses ne semblent pas avoir beaucoup avancé du côté de l'assurance maladie.

Tout cela pour dire que le tafamidis est le seul médicament pour lequel nous avons des données très solides de morbi-mortalité concernant l'atteinte cardiaque chez des patients qui, pour la plupart, avaient aussi une polyneuropathie.

Je pense que c'est un argument complémentaire important concernant le tafamidis qui doit être pris en compte dans notre décision aujourd'hui.

[REDACTED], pour la HAS.- Je voulais préciser qu'aujourd'hui, la réévaluation est dans le déficit neurologique périphérique. Les données cardiaques seront vues une fois que l'on aura l'AMM...

M. le P^r DAUBERT.- C'est une maladie ubiquitaire qui ne concerne pas seulement les nerfs périphériques, mais aussi d'autres organes, les reins mais aussi le cœur.

M. LE PRÉSIDENT.- Aujourd'hui, nous sommes sur le neurologique. Mais tu as raison, c'est diablement important.

M. Le P^r THIERRY.- Il y a une contribution de l'Association française contre l'amylose. Ils rappellent le fardeau de la maladie pour les patients, les aidants et la famille. Ce qui est intéressant, c'est qu'il y a d'abord une prise en compte de l'arrivée des nouveaux médicaments, mais pour l'association, le VYNDAQEL conserve toute sa place dans l'arsenal des solutions actuelles. Ils le présentent en première ligne. Il y a peut-être une raison liée aussi à la forme galénique, puisqu'ils qualifient ONPATTRO et TEGSEDI comme des traitements lourds. VYNDAQEL est un traitement de première ligne qui permet de retarder le moment de démarrer ces traitements lourds.

L'autre retour, c'est l'efficacité, puisqu'ils disent qu'il y a bien un effet, mais c'est aussi, pour eux, le faible nombre d'effets secondaires et la tolérance qui est très bonne. Au final, ils pensent que VYNDAQEL doit complètement rester dans la stratégie thérapeutique.

J'ai une remarque : ONPATTRO et TEGSEDI sont pris en charge par les ATU. Il y a bien une prise en charge par la collectivité. Je pense qu'il faut introduire la nuance.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- ONPATTRO est actuellement en post-ATU. Il a eu une ATU en 2018 uniquement en indication au stade 2. Il est pris en charge actuellement en post-ATU pour les stades 2. Pour le stade 1, comme il n'y a jamais eu d'ATU de cohorte, il n'y a pas de nouveaux patients pouvant être traités par ONPATTRO en stade 1. C'est peut-être aussi pourquoi les patients disent qu'ils ont encore besoin de VYNDAQEL en stade 1.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cette précision.

Il est important de souligner que malgré son ancienneté, il garde toute sa place d'après l'avis des experts, d'après l'avis de Michel. C'est important de le souligner. Parfois, nous sommes en face d'innovations qui déclassent complètement les médicaments précédents. Là, ce n'est pas le cas.

M^{me} le D^r DEGOS.- Comme l'a dit Michel, les mécanismes d'action des deux médicaments ne sont pas les mêmes. J'espère que les spécialistes feront une étude comparant l'utilisation des deux et des médicaments séparément.

M. LE PRÉSIDENT.- J'espère que les spécialistes t'entendront.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est pourquoi je le dis.

M. LE PRÉSIDENT.- Au plan pharmacologique, c'est important.

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis surpris par rapport au dossier de tout à l'heure. C'est un traitement qui manifestement est facile à utiliser. C'est une pathologie dans laquelle nous n'avons pas grand-chose, pour ne pas dire rien, en dehors des médicaments de type biothérapie, etc., mais qui ne sont pas complètement disponibles. Il y a des résultats qui sont confirmés par les études complémentaires par rapport à l'évaluation initiale. Je trouve que le « modéré » est sévère. Je ne comprends pas pourquoi ce médicament, qui est un médicament de première intention, a un SMR modéré. Franchement, il mériterait....

M. le P^r CLANET.- L'intensité des résultats est quand même très modérée par rapport aux autres. Sur les échelles utilisées dans le contexte des médicaments que nous avons revus récemment, l'amplitude d'effet est beaucoup plus faible. Je pense que les données qu'il y a par rapport à ce médicament, dans la preuve de l'efficacité, sont vraiment d'un niveau moins important que celles que nous avons les études qui ont été présentées pour les deux autres médicaments.

M. Le P^r GUILLOT.- Mais qui ne sont pas disponibles aujourd'hui.

M. le P^r CLANET.- Ils sont disponibles aujourd'hui en ATU et post-ATU. La majorité des patients sont sous traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Cette notion se discute.

[REDACTED] pour la HAS.- Sur la quantité d'effet, sur l'étude de phase III, il y avait deux critères de jugement principal, la proportion de répondeurs et le score Norfolk. Aucun des deux scores n'avait été atteint dans l'analyse principale. On avait 45 % de patients répondeurs dans le groupe tafamidis versus 29 dans le groupe placebo. Et au niveau du score Norfolk, sur la qualité de vie, on avait une différence de 2,4 points dans le groupe tafamidis et 6,9 dans le groupe placebo, mais sans signification statistique. La seule phase III pour ce médicament n'avait pas eu

de résultat significatif. Nous avons d'autres données qui permettent d'avoir des informations en plus, mais pas des choses aussi robustes que pour les autres spécialités.

M. le D^r KOUZAN.- C'est une remarque. Je suis frappé par ce que dit Claude. Nous pouvons imaginer que ce médicament a peut-être une biodisponibilité au niveau cellulaire cardiaque différente de celle au niveau des gaines des nerfs. Très certainement, ils seront complémentaires. Mais il est rare d'avoir 30 % d'amélioration de survie sur le plan cardiaque.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est exceptionnel.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Nous sommes rapporteurs au niveau européen, donc au niveau du PRAC. C'est pour informer que l'évaluation du dernier PSUR est en cours et il n'y a pas de nouveaux signaux sur les dernières données par rapport aux risques notifiés potentiels que nous connaissons déjà. Il y avait un doute sur la tolérance hépatique. Nous n'avons pas de nouveaux signaux à ce jour.

L'ANSM évalue l'extension d'indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question, nous pouvons passer au vote. La revendication du laboratoire est un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 14 voix

SMR modéré : 2 voix

Abstention : 1

L'ASMR demandé par le laboratoire est un ASMR de niveau III. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 0 voix

ASMR IV : 14 voix

ASMR V : 2 voix

Abstention : 1

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Sur l'ASMR, c'est IV, j'imagine dans la stratégie, dans la prise en charge. La prise en charge contient ONPATTRO et TEGSEDI. Il n'y a pas de données comparatives et elles ne sont pas de même niveau de preuve. Est-ce que nous mettons dans la prise en charge excluant ONPATTRO et TEGSEDI, donc, la prise en charge symptomatique ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

Le laboratoire demande un ISP. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : 16 voix

Abstention : 1

La population cible est bien. Nous pouvons adopter sur table.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire