



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mers 2020 9 septembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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.

1. VYND AQEL 61 mg - Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Cochat ne peut pas assister à ce dossier, il se déconnecte.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Est-ce Michel ou Françoise ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Je préfère Michel qui appréhende le sujet mieux que moi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes sous la présidence de Michel, alors.

(Les experts entrent dans la web réunion.)

M. le P^r CLANET.- Nous examinons Vyndaqel. Le chef de projet présente le dossier.

(Propos inaudibles)

M. le P^r CLANET.- Ce n'est pas bon. Il y a de l'écho.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED], tu peux faire la présentation ?

[REDACTED].- Vous examinez Vyndaqel 61 mg, dans l'amylose à transthyrétine chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie. Vyndaqel, sous la forme 20 mg, dispose d'une AMM depuis 2012 dans la forme polyneuropathie de l'amylose à transthyrétine. Pour rappel, la commission avait évalué début 2019 ONPATTRO, patisira, et TEGSEDI, inotersen, dans la forme polyneuropathie, mais pas dans la forme cardiaque.

Les revendications du laboratoire, c'est un SMR important, une ASMR I, sans précision du laboratoire et un ISP. Le laboratoire a soumis une étude de phase III multicentrique. Les critères de jugement principaux étaient le nombre de décès et la fréquence d'hospitalisations à 30 mois. Ces critères sont hiérarchisés et les résultats sont statistiquement significatifs pour chacun des critères et pour le Win ratio combinant ces 2 critères.

Pour le critère de décès, un hazard ratio a été calculé en faveur du tafamidis à 0,70 et pour la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire, le risque relatif était de 0,68 en faveur du tafamidis.

Le Win ratio a également été calculé pour ces deux critères de jugement principaux, de 1,695.

Deux autres critères secondaires étaient hiérarchisés et ont été significatifs : l'analyse de la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes entre l'inclusion et le 30e mois et la variation du questionnaire de Kansas City sur la cardiomyopathie sur 30 mois. Il s'agit d'une échelle de qualité de vie pour laquelle nous avons fait appel à M. Vanier. Nous lui avons posé des questions et il y a répondu. Le profil de tolérance n'apparaît pas très différent de ce qui a été observé dans l'indication neurologique.

M. le P^r CLANET.- Nous demandons à notre expert externe, Olivier, ce qu'il pense du dossier.

M. le P^r LAIREZ.- Merci pour cette invitation. Avant de commencer, j'ai déclaré mes liens d'intérêt. J'en ai avec le laboratoire. Tout cela a été déclaré.

On vous a présenté les résultats en termes de morbi et mortalité. Peut-être les points importants à signaler, à ma connaissance, dans le domaine de l'amylose cardiaque à transthyrétine, c'est la première thérapeutique à montrer une efficacité sur la mortalité, le nombre d'hospitalisations, chez des patients chez qui nous n'avions jusqu'à présent rien à proposer. Pour donner un aspect pratique, on les a longtemps diagnostiqués avec amylose cardiaque à transthyrétine et nous n'avions rien à proposer si ce n'est les diurétiques pour diminuer les signes congestifs et l'éviction de certaines thérapeutiques de façon à éviter la iatrogénie.

Depuis la publication de ces résultats, il s'agit de l'essai Attract, nous avons la possibilité de prescrire cette molécule qui a obtenu un statut, que je ne connaissais pas, de recommandation temporaire d'utilisation, qui permet de proposer quelque chose à ces patients, en réponse et au regard des résultats de l'essai Attract.

Pour élargir le champ et dépasser le champ de l'amylose cardiaque, c'est la première fois que nous avons une étude positive dans le domaine de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. La plupart du temps, c'est le cas. C'est une pathologie infiltrative bien à part. Voilà ce que je peux dire. Je pourrai ensuite répondre à vos questions.

M. le P^r CLANET.- Dans les cardiomyopathies amyloïde, il y a deux grands types transthyrétine, les héréditaires, transthyrétines mutées et les transthyrétines originelles qui surviennent dans les cardiomyopathies séniles. Y a-t-il une différence dans le comportement et l'évolution ?

M. le P^r LAIREZ.- L'amylose cardiaque, le processus d'amylose est un dépôt de protéines du fait d'un défaut de conformation. On donne un nom à l'amylose en fonction du type de protéine qui se dépose. Ici, c'est à transthyrétine. Dans le domaine de la transthyrétine, il y a deux possibilités. Soit une mutation sur le gène de la transthyrétine. La transthyrétine, nous en avons tous, à la différence de certaines amyloses qui sont dues à la production d'une protéine que nous n'avons pas physiologiquement ou en quantités infimes. Nous avons tous de la transthyrétine. Ce qui fait qu'il y aura un défaut de formation de la protéine qui aboutit à un défaut d'amylose, il y a deux possibilités. Soit il y a une mutation du gène. C'est une forme familiale. C'est une pathologie très rare. Soit c'est dû à un processus non expliqué, que l'on voit typiquement avec l'âge. Après 65 ans, mais mon plus jeune patient a 58 ans, mais le tableau classique veut que ce soit plutôt après 65 ans et plutôt les hommes. C'est la forme sauvage, processus que l'on n'explique pas encore et la forme mutée est due à une pathologie héréditaire. Sur la forme sauvage, la pathologie est plutôt tardive, après 65 ans. Sur la forme mutée, la pathologie a tendance à commencer avant.

Ceci étant dit, l'atteinte cardiaque débute une dizaine d'années avant la forme sauvage. Il y a une très belle étude italienne montrant que, dans la forme héréditaire, en cas d'atteinte cardiaque, cela précède la forme sauvage d'une dizaine d'années.

Puis, il faut comprendre que le phénotype, l'expression clinique de l'amylose dans la forme héréditaire dépend de la mutation. Certaines mutations ne vont jamais donner d'atteinte cardiaque et vont donner des atteintes neurologiques et d'autres des atteintes quasi exclusivement cardiaques. C'est le cas de la mutation V122, qui se retrouve avec une forte prévalence chez les sujets afro-caribéens, et qui va donner des atteintes quasi exclusivement cardiaques. Ce n'est pas le même profil entre la forme mutée et sauvage.

La forme la plus fréquente est sauvage, plutôt du sujet âgé, puisque cela débute à 65 ans. Ce sont des sujets que l'on peut voir jusqu'à 80, 90 ans. La moyenne de ma population est plus de l'ordre 75 ans.

M. le P^r CLANET.- Jean-Claude Daubert, tu étais notre rapporteur interne, je vais te donner la parole pour donner ta vision de la situation.

M. le P^r DAUBERT.- Je voudrais poser deux questions à Olivier Lairez. L'amylose à transthyrétine est classée comme maladie rare dans Orphanet. Est-ce une maladie rare quand on parle de forme sénile avec atteinte cardiaque dominante ?

M. le P^r LAIREZ.- Si vous regardez sur Wikipédia, il est aussi marqué que c'est une maladie rare. Le laboratoire ne souhaite pas que ce ne soit plus déclassifié en maladie rare, car aux États-Unis, ils touchent des exonérations de charge. Dans ma pratique, ce n'est pas le cas, mais c'est un centre de recours.

Aujourd'hui, je ne vois que des amyloses. Ceci étant dit, cela reste trois à quatre diagnostics par semaine. Mais je suis le centre de recours sur toute une région. J'ai tendance à considérer que ce n'est plus une maladie rare, mais tout le monde, à juste titre, dira que c'est encore une activité marginale de la cardiologie.

M. le P^r DAUBERT.- Sur les différentes étiologies, héréditaires, et les formes acquises qui apparaissent tard dans la vie. Lorsque les formes comportent une atteinte cardiaque, est-ce la même maladie myocardique en termes de phénotype et d'histoire naturelle ?

M. le P^r LAIREZ.- Sur le pronostic, en se référant aux données, sur les courbes de Kaplan-Meier, ce n'est pas le même pronostic. La sauvage a un pronostic plus sombre que la forme héréditaire.

Il est difficile de s'affranchir de l'âge. Cela fait que le diagnostic est plus sombre. Sur la forme héréditaire, nous avons peut-être un dépistage plus précoce. En tout cas, les courbes épidémiologiques montrent que la forme sauvage a un pronostic plus sombre que la forme héréditaire.

Sur l'histoire naturelle, non, elle n'est pas tout à fait la même. Elle dépend du type de mutation. Par exemple, sur certaines mutations qui vont donner un phénotype neurologique, il peut y avoir une atteinte à prédominance neurologique cardiaque. Il y a une atteinte des voies de conduction intracardiaque sans atteinte du muscle. Cela se fait sur un mode conducteur, alors que les autres se font sur un mode insuffisance cardiaque.

L'histoire naturelle, pour synthétiser, dépend des mutations et donc la forme mutée n'a pas la même histoire naturelle que la forme sauvage, sous certains aspects. Le pronostic de la forme sauvage est plus sombre que celui de la forme mutée.

M. le P^r CLANET.- Pour aller dans le sens de la question de Jean-Claude, l'étude de Vyndaqel montre une efficacité réelle de ce médicament pour ralentir l'évolution de la cardiomyopathie. La question à se poser dans l'étude, c'est qu'il y a à peu près 75 % des patients qui ont une forme sauvage et moins de 25 % qui ont une forme mutée. Faut-il considérer la totalité de l'étude, puisque c'est la totalité qui est évaluée ou faut-il imaginer que les résultats sont essentiellement portés par la forme sauvage ? Pouvons-nous l'extrapoler à la forme mutée ? Comment envisager les choses ? Jean-Claude dira ce qu'il en pense.

M. le P^r LAIREZ.- C'est une vraie question, à laquelle j'aurai du mal à répondre de façon objective sur les données quantifiables.

Quand je soumetts mes papiers, mes recherches sur la thématique, systématiquement, les reviewers et avant qu'ils me demandent, je sépare la forme mutée de la forme sauvage. Vous répondre qu'il faudrait considérer tout dans le même papier, ce serait aller à l'encontre de ce que l'on nous demande. Je ne crois pas qu'il faille mettre tout dans le même panier.

Est-ce que cela veut dire que cela ne marche pas sur les deux formes pareilles ? Ma vision est que cela marche sur les deux formes. La physiopathologie dans les deux formes est la même, de dépôt de la protéine, la transthyrétine est un tétramère qui va se séparer en monomère et va former les fibrilles qui vont se déposer.

Dans le processus, quelle que soit la cause qui amène à la formation de la fibrille, nous pouvons imaginer que l'efficacité soit la même dans les deux formes, mais je n'ai pas le moyen de répondre.

M. le P^r CLANET.- Cela se complique. Dans le cadre de la forme sauvage, avec tafamidis, nous n'avons pas de comparateur. Sur la forme héréditaire, nous avons donné par ailleurs au patisiran et à l'inotersen des résultats favorables sur l'évolution globale de la neuropathie, en particulier avec le patisiran. Même s'il n'y a pas le même type de niveau de preuve, il y a une certaine efficacité pour ralentir l'évolution des lésions au niveau de la cardiomyopathie. Jean-Claude dira ce qu'il en pense. Faut-il les séparer ou pas ?

M. le P^r LAIREZ.- Vous avez raison. Je m'étais présenté devant vous pour discuter des résultats cardiologiques de l'Onpattro. Ce sont des données observatoires tout à fait satisfaisantes et faisant beaucoup espérer quant à la molécule.

Ceci étant dit, l'étude Appolo-B qui doit valider la molécule sur le cœur est en cours, à la différence de l'essai Attract qui avait un N-point directement ciblé sur le cœur.

Maintenant, pour comparer les deux, il y a quelques données et les populations ne sont pas tout à fait exactement les mêmes, mais il devrait y avoir moyen d'en tirer les conclusions. La

problématique, pour parler d'une problématique purement extrêmement pratique, est qu'aujourd'hui, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché de l'Onpattro dans l'indication de l'atteinte cardiaque. J'ai quelques patients sous thérapeutique pour indication neurologique. Les neurologues, puisque c'est une prescription exclusivement neurologique, quand ils voient progresser la pathologie, particulièrement s'il y a atteinte cardiaque, peuvent prescrire cette molécule toujours sous ATU, mais il n'y a pas d'AMM sur l'atteinte cardiaque.

M. le Pr CLANET.- Si nous envoyons en consultation un patient sous forme héréditaire déjà sous Onpattro, comme il y a l'AMM, s'il a une cardiomyopathie, faut-il le mettre sous tafamidis aussi ?

M. le Pr LAIREZ.- C'est une très bonne question. Nous n'aurons pas les moyens de répondre. Nous aurons peu ou pas de données avec une comparaison molécule seule, molécule associée. En pratique, les patients qui sont mis pour des indications neurologiques sous Onpattro, le traitement par tafamidis est arrêté par les neurologues avec qui je travaille. J'imagine que ce serait un peu l'attitude consensuelle.

J'aurais tendance à dire d'un point de vue physiopathologique que l'Onpattro bloque la synthèse complète de la protéine et devrait apporter une efficacité quasi absolue, si ce n'est qu'en médecine, on puisse considérer que le 100 % existe en arrêtant la production de la protéine et le processus physiopathologique. Les données montrent que l'on a une réduction drastique de la synthèse de la protéine, quasi inexistante.

Ceci étant dit, il y a un résiduel de protéine. C'est le premier fait sous Onpattro. Le deuxième, c'est que l'on ne connaît pas la capacité amylogène de la protéine ne dépend pas de son taux. On le connaît dans l'amylose légère avec un pic monoclonal indétectable à l'électrophorèse. La chaîne légère peut avoir une forte capacité amylogène.

Le fait d'avoir un résiduel de synthèse de protéine pourrait permettre à la maladie d'évoluer et justifie un double blocage à la synthèse de la protéine et à la précipitation. Nous avons des exemples en cardiologie, notamment sur le système rénine angiotensine aldostérone montrant qu'un double blocage fait mieux qu'un simple blocage. Nous pourrions imaginer que, dans l'amylose, ce soit la même chose. Si vous me demandez mon avis, si j'avais les deux molécules, le blocage de la synthèse de la protéine serait suffisant, mais c'est purement hypothétique.

M. le Pr DAUBERT.- À la question : faut-il prendre l'ensemble de la population, quelle que soit l'éthologie, ou les scinder entre l'héréditaire et sénile, je suis plutôt favorable à pooler l'ensemble. C'est un même processus pathologique, même si les mécanismes et les étiologies sont différents au départ.

Deuxièmement, on ne dispose pas de données de morbi-mortalité sur les inhibiteurs de synthèse dans les cardiomyopathies ATTR.

Comme l'a dit Olivier Lairez, il y a eu au moins trois études internationales en cours, mais dont les résultats ne seront pas connus avant 2024 ou 2025 au moins pour les études de morbi-mortalité. Ne considérer que la population la mieux évaluée dans ATTR, celle des amyloses séniles, exclurait

du tafamidis, du traitement validé, les formes héréditaires au moins jusqu'en 2025, date à laquelle nous pouvons espérer les données de morbi-mortalité. Nous ne les aurons pas avant.

En plus, ces études incluent des populations mixtes. Nous pouvons penser nous retrouver dans la même situation que celle connue avec tafamidis, avec Vyndaqel, une majorité d'amyloses séniles et une minorité de formes héréditaires. Il sera donc difficile à nouveau de répondre à la question d'un impact éventuellement différent sur les formes héréditaires et séniles.

C'est pourquoi je prêcherais aujourd'hui la fusion des données, de pooler les deux populations.

M. le P^r CLANET.- François, puis un autre rapporteur. Il faudra lire l'interprétation de la méthodologie de Sylvie Chevret, avant de passer à la réflexion générale et au vote. François demande quel est le programme de développement du tafamidis dans les pathologies cardiaques infra-cliniques.

M. le P^r LAIREZ.- Non, je ne connais pas tous les programmes de développement de Pfizer. Je ne me permettrais pas de répondre à la place du laboratoire. Il y a une grosse difficulté d'avoir des pathologies infra-cliniques. Plutôt que de développer sur les pathologies infra-cliniques quasi inexistantes, on trouve de nouveaux outils pour être capables de diagnostiquer les patients sur la phase infra-clinique.

Ceux que l'on découvre en phase infra-clinique passent souvent par le service de médecine nucléaire pour une scintigraphie osseuse. Je passe le détail de l'algorithme diagnostique. Mais y a une scintigraphie osseuse. C'est le paradoxe, avec une fixation cardiaque du traceur osseux. Ils passent pour une indication rhumatologique, oncologique ou traumatologique, et ils ont une fixation cardiaque découverte de façon fortuite. Théoriquement, ces patients ne relèvent pas d'un traitement, puisqu'il a montré son efficacité chez les patients symptomatiques.

Les patients infra-cliniques sont une minorité. Nous ne savons pas les diagnostiquer. C'est une problématique. Le diagnostic que l'on fait de la pathologie est probablement trop tardif. Cela contribue à cette importante mortalité.

M. le P^r CLANET.- Pouvez-vous donner les conclusions de l'évaluation méthodologique de l'étude avec certaines réserves de la part de M^{me} Chevret ?

██████████.- Nous l'avons sollicitée, parce que nous ne connaissions pas la méthode de Finkelstein Schoenfeld qui a été utilisée pour la critique de jugement principal. Nous avons repris les éléments dans l'avis. L'idée est de calculer un win ratio, un score de gagnant-perdant sur la base des deux critères que sont la mortalité et la fréquence d'hospitalisation, avec le résultat que l'on vous a mis, autour de 1,6. À partir du moment où c'était supérieur à 1, nous étions en faveur du tafamidis.

Un autre point était sur les présentations pas claires du laboratoire, à savoir si c'était des co-critères, des critères composites ou hiérarchisés. On a bien eu la clarification que c'était des

critères hiérarchisés. Une clarification sur le calcul de la taille d'échantillon et la méthodologie proposée par le laboratoire pour la population cible.

Nous avons demandé à M. Vanier son avis sur l'échelle de qualité de vie utilisée, l'échelle de Kansas City. C'est un questionnaire avec 23 items et cinq dimensions, au niveau des symptômes, du fonctionnement physique, le fonctionnement social, la qualité de vie et le self efficacy. Le patient qui indique s'il est capable de gérer lui-même les exacerbations de la maladie. Chaque échelle est cotée de 0 à 100. 100 est le plus en faveur du patient.

M. Vanier souligne que l'agrégation des cinq dimensions qui mesure chacun des concepts différents en un concept global n'est pas clairement définie. Il considère que l'on ne peut pas considérer que cette analyse basée sur un score global, et non sur la variation de chacun des simples scores soit licite, puisqu'on ne sait pas ce que le score global mesure.

C'est une échelle de qualité de vie significative au niveau des critères hiérarchisés, mais on a d'autres critères qui sortent pour le produit.

M. le P^r DAUBERT.- Le score de Kansas City est le plus utilisé aujourd'hui, considéré le plus sensible dans toutes les études sur l'insuffisance cardiaque. La Minnesota où les différents SF ne sont plus considérés. Le critère de référence est celui de Kansas City.

M. le P^r CLANET.- Jean-Pierre, pour la contribution des patients.

M. Le P^r THIERRY.- L'Association française contre l'amylose, reconnue d'intérêt général, non agréée par le ministère de la Santé, qui réunit 400 adhérents et présente sur les réseaux sociaux. Sa contribution s'appuie sur une étude faite sur 190 personnes, par moitié héréditaire et sauvage. En août 2018, ils ont eu les résultats. Ils s'appuient sur un réseau européen, puisqu'il y a une alliance, l'Alliance internationale créée par l'association française réunissant 17 pays.

Ils commencent par rappeler qu'il y a une errance diagnostic, puisque le diagnostic sur cette population a été posé 15 mois après être posé. On retrouve la présence des signes cardiaques spécifiques et non spécifiques, notamment douleur et fatigue. 55 % des patients ont été hospitalisés et plus de trois fois en moyenne et pour la moitié en urgence.

Le fardeau de la maladie est rappelé avec l'impact très important chez les aidants. Nous distinguons le poids de l'hérédité et le problème de la transmission. Il y a une forte atteinte de la qualité de vie dans ce type de pathologie, avec un pronostic sombre, puisqu'ils parlent de trois à cinq ans d'espérance de vie.

Évidemment, les attentes par rapport au Vyndaqel sont très importantes. Il n'y a pas de traitement alternatif. Ils le présentent comme le premier. Ils mettent en avant que, lié à l'errance diagnostic, il y a souvent des pertes de chance, notamment la mise sous bêtabloquants devant les premières manifestations cliniques de l'insuffisance cardiaque. Ils citent les transplantations qui restent rares comme solution possible.

Il y a une très forte attente vis-à-vis du premier produit qui sera aussi en mesure d'améliorer les prises en charge, puisqu'il y aura une solution thérapeutique, et de réduire l'errance diagnostic. Ils prennent acte de l'importance du RTU. Il y a une bonne tolérance et il y a quand même un commentaire sur la difficulté pour de nombreux patients de la délivrance en rétrocession hospitalière pour se déplacer à l'hôpital parfois éloigné. Il y a un problème de posologie. Les patients ont eu 20 mg et attendent le 61 mg.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la posologie, dans l'essai, il y avait un bras à 20 mg et un bras à 80 mg. Les résultats sont donnés en poolant les deux populations. Y a-t-il une différence en termes d'efficacité ou tolérance entre les deux dosages ? Par ailleurs, on nous demande un avis sur la capsule molle. Est-ce équivalent à 20 ou 80 ?

██████████.- La forme à 61, c'est 80 mg. C'est fait en poolant les résultats 20 et 80. Il n'y a pas de résultat significatif en disant que 20 ou 80.

M. le P^r DUFOUR.- Pourquoi donner quatre fois la dose, alors que nous avons le même résultat avec une dose de 20 au lieu de 80 ? C'est un problème. Avec deux formes équivalentes, nous donnons celle qui est la moins dosée. Je ne comprends pas pourquoi privilégier la forme à 80.

M. Le P^r SAINT JEAN.- Je n'ai pas la réponse, mais j'ai les mêmes interrogations. C'est un dossier passionnant. L'amylose cardiaque chez les sujets âgés est un sujet important. C'est important pour le diagnostic des patients et l'utilisation de bêta-bloquants. Je reste réservé sur l'idée de mélanger les formes héréditaires qui surviennent chez les gens de 50-60 ans de celles qui surviennent chez les gens beaucoup plus âgés.

C'est très intéressant comme produit, mais j'ai l'impression de tomber sur un dossier qui n'est pas bouclé. La question majeure de la posologie est une question terrible. Même si cela ne ressort pas de manière nette dans le dossier, nous pouvons nous interroger sur la tolérance différente en fonction de la dose. Une dose plus élevée serait moins bien tolérée.

Dans le flowchart, beaucoup de patients sont sortis de l'étude. Cela pèse lourd sur le niveau de preuves. Enfin, il y a une question compliquée, même si c'est une analyse en sous-groupe. Dans les formes débutantes, classe I et II, cela semble efficace. En classe III, il n'y a pas ce bénéfice très important. Il y a une sous-représentation avec peu de patients dans la classe I de la NYHA.

C'est important. Il faut valoriser le médicament qui apporte un gain en mortalité. Ce n'est pas si fréquent, mais correctement le valoriser, c'est difficile. La grande interrogation, c'est la posologie.

M. le P^r DAUBERT.- Nous pouvons dire qu'il y a eu des analyses de sous-groupe dont la puissance est limitée, car le nombre de patients n'était pas extrêmement important. Il y a eu trois analyses de sous-groupe sur des paramètres pré-spécifiés, qui étaient la dose, comparaison 20 contre 80. La dose à 20 mg était utilisée et validée dans les cardiomyopathies et dans les 80 mg développés pour les cardiomyopathies sur la base d'éléments historiques.

La deuxième comparaison, c'était l'étiologie héréditaire versus les formes sauvages. La troisième comparaison, 20/80, héréditaire versus forme sauvage, je ne m'en souviens pas bien, mais cela n'a pas beaucoup d'importance.

M. Le P^r SAINT JEAN.- La 4^e, c'était la classe NYHA I-II versus III.

M. le P^r DAUBERT.- Il a été prévu une analyse séparée des classes I, mais comme il y a eu un nombre limité de patients asymptomatiques en classe I, 8 %, ils ont été agrégés en classe II. C'est une comparaison I plus II versus III, les classes IV étant un critère d'exclusion.

M. le P^r LAIREZ.- Pour répondre sur la posologie, des données ont été présentées à l'oral. Elles montreraient une meilleure efficacité du 80 mg.

Sur la tolérance, si vous regardez les effets secondaires dans l'étude, il y en a plus dans le groupe placebo, qui ne sont pas des effets secondaires, mais simplement l'histoire naturelle de la maladie. On décrit des patients dyspnéiques, des malaises, des hypertension, des asthénies très importantes. On le connaît bien. C'est l'histoire naturelle de la maladie, très invalidante, qui va pénaliser. Les patients ont une difficulté à l'initiation de l'effort. C'est rapporté comme effet secondaire. C'est retrouvé plus souvent dans le groupe placebo.

M. le P^r CLANET.- Merci beaucoup. Nous allons arrêter la discussion ici pour réfléchir ensemble et délibérer. Nous allons remercier Olivier Lairez.

M. Le P^r MERCIER.- Je voulais savoir ce que pensaient Olivier Lairez et Jean-Claude Daubert des deux lettres à l'éditeur du New England du 19 janvier 2019, disant qu'il y a une différence, parce que l'on a exclu de facto les malades les plus graves. Par conséquent, c'est peut-être un traitement qui s'applique aux malades qui ne sont pas en insuffisance cardiaque. Une fois qu'elle est établie, il n'y a plus d'effet du traitement.

M. le P^r DAUBERT.- Ce n'est pas exactement le cas. Un des critères d'inclusion dans l'étude était l'histoire d'au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Tous les patients étaient des insuffisants cardiaques. Il est fréquent dans de telles cardiopathies, c'est à dire insuffisance cardiaque, fraction d'éjection prolongée, d'avoir une amélioration fonctionnelle assez durable sous diurétiques, car c'est le seul traitement efficace. Les IMC, les bêtabloquants sont mal tolérés. Les patients sont stabilisés en classe I ou deux pendant un certain temps. Au départ, c'étaient des patients en insuffisance cardiaque. C'est une des forces de l'étude d'avoir validé, d'avoir pris comme critère d'inclusion l'histoire d'insuffisance cardiaque.

M. le P^r LAIREZ.- Je rejoins tout à fait l'avis de M. Daubert. J'ajoute, comme vous le précisiez tout à l'heure, qu'il est très compliqué d'avoir des patients sur des phases infra-cliniques ou précliniques. Tous nos patients se présentent, enfin l'immense majorité, au stade de l'insuffisance cardiaque. C'est le risque des essais thérapeutiques dans ce domaine. Souvent, nous avons affaire à des patients déjà sur une pathologie évoluée. Cela peut être compliqué de montrer une efficacité. Tous ces patients sont souvent très symptomatiques. Ils entrent dans la maladie. S'ils deviennent symptomatiques, nous sommes sur une phase évoluée de la pathologie.

M. le P^r CLANET.- Merci, Olivier. La contribution qui a été donnée était tout à fait importante. Nous allons délibérer et te demander de te retirer de notre assemblée.

M. le P^r LAIREZ.- Merci pour l'accueil et bonne fin de journée. Au revoir.

(L'expert quitte la web réunion.)

M. le P^r CLANET.- Nous avons incontestablement un médicament montrant sur des critères qu'il y a une efficacité. Je ne doute pas que nous lui donnions un SMR suffisant. Deux questions se posent. La première, c'est de savoir si nous considérons que les deux populations dont nous avons parlé doivent être évaluées, comme l'a dit Jean-Claude, de façon globale ou si, comme le suggérait Olivier Saint-Jean, s'il fallait peut-être faire une certaine différence entre les deux.

Par ailleurs, le laboratoire demande une ASMR I. C'est excessif vu les éléments de la discussion. Quelle serait, Jean-Claude, ta proposition, dans le contexte des réserves que nous avons entendues et qu'il y avait un peu sur le plan méthodologique.

M. le P^r DAUBERT.- Si tu permets, je vais lire très rapidement les conclusions de mon rapport que l'on n'a pas entendues, mais il a certainement été lu par tous. Pour moi, l'étude concernée ATTRAC apporte les preuves convaincantes d'efficacité de tafamidis sur la mortalité globale et la morbidité cardiovasculaire, qui sont réduites d'environ 30 %. L'effet sur la morbi-mortalité s'accompagne chez les survivants d'une meilleure préservation de la capacité d'effort et des scores de qualité sur une période d'observation de 30 mois. La tolérance du médicament est satisfaisante, non différente du placebo, que ce soit le dosage, et le ratio bénéfice-risque apparaît favorable. Il s'agit d'une avancée majeure.

Mes propositions reprennent le SMR important. Concernant l'ASMR, la gravité de la pathologie, l'ampleur du bénéfice clinique observé, le rapport bénéfice-risque favorable et l'absence de comparateur cliniquement pertinent dans cette indication pourraient justifier une ASMR majeure, mais le caractère exceptionnel de la notation, la spécificité de l'indication clinique concernée et le fait que les démonstrations reposent actuellement sur un seul ECR avec quelques particularités méthodologiques plaident plutôt pour ASMR II.

Concernant l'ASMR, je pense que les critères sont réunis. Nous avons un impact majeur sur la morbi-mortalité, joint à la prévention du déclin de la capacité d'effort et de la qualité de vie. Voilà mes propositions au terme de mon rapport.

M. le P^r KOUZAN.- Je ne comprends pas que les doses de 20 et 80, c'est un rapport de 1 à 4, soient agrégées. Et je ne comprends pas pourquoi elles ont été essayées. Je ne connais pas l'historique du développement de la maladie. Je me demande quelle est la dose adéquate.

Par ailleurs, j'ai noté qu'il n'y a pas de modification des données écho-cardiographiques. C'était noté dans ton rapport. Qu'en penses-tu ? Est-ce parce que cela va prendre plus de temps ou cela veut-il dire que les précipitations déjà réalisées sont irréversibles ?

M. le P^r DAUBERT.- J'ai été surpris par les résultats de l'étude écho-cardiographique. Elle était bien faite, bien que ce soit le 18^e critère secondaire analysé. L'étude était très bien, sérieuse avec un call center pour analyser les données.

Il n'y a pas de modification sur le critère morphologique principal, l'épaisseur du ventricule gauche, qui n'est ni réduite ni augmentée, sur une période de 30 mois. Il n'y a pas de progression de l'atteinte myocardique macroscopique, ni de régression. C'est décevant et différent de ce qui est vu par Onpattro, mais c'était des données exploratoires.

Pour la première question, sur la dose, je crois que nous y avons répondu, 20 mg est la dose testée dans la première indication, les polyneuropathies et validée dans l'indication. 80 mg est la dose proposée initialement pour l'atteinte myocardique et l'insuffisance cardiaque.

J'ai été surpris du design de l'étude avec une randomisation 2, 1, 2. 80 mg, 20 mg et placebo. C'est une étude de dose pas vraiment. Les arguments d'Olivier Lairez sont importants. Sur des données non publiées dans l'étude à long terme, au-delà de la randomisation, il semble y avoir de meilleurs résultats en termes de morbi-mortalité, dans le bras 80 mg que dans le bras 20 mg. Ce sont des arguments qui favoriseraient le 80 mg. La nouvelle formulation de 61 mg en capsule molle, qui serait l'équivalent de 20 mg donnés quatre fois par jour, comme c'est le cas dans l'essai.

M. le P^r GUEYFFIER.- Il s'agit vraiment d'analyses en sous-groupe. Il y a l'argumentaire sur les 80, 20 mg, orientant vers le 80 et les données à long terme, même si elles ne sont pas disponibles, l'argumentent. Il ne faut pas réfléchir sur la dose. Nous n'avons pas les éléments, ni sur les sous-groupes wild type ou anomalie génétique. C'est la même problématique. Les patients sans anomalie génétique sont les plus fréquents. Il faut inclure.

Les analyses en sous-groupe sont rassurantes. Il n'y a pas d'interaction, il y a le même effet, notamment sur la mortalité. Il faut prendre le paquet et ne pas chercher à distinguer les sous-groupes ou les différences de dose. On pourra confirmer que 80 mg, c'est la dose qu'il faut, mais on ne la discute pas. Dans les autres sous-groupes, nous n'avons pas les moyens de préciser les indications. Il faut prendre l'étude comme un paquet, tel qu'elle a été faite.

M. Le P^r SAINT JEAN.- Je redis mes interrogations. Il y a d'un côté une maladie rare. Dans ce contexte, il y a un net progrès, c'est une situation particulière et il n'y a pas de risque de dérapage ou dérive. En revanche, je suis très inquiet d'un risque de dérive chez les patients âgés et très âgés avec finalement des prescriptions qui risquent de devenir assez fréquentes. Plus on cherche l'amylose cardiaque et plus on la trouve. Elles vont reposer sur un niveau de preuve, une étude et une méthodologie de grande fragilité. Au sortir d'une étude pour la mise sur le marché d'un médicament, on se demande s'il faut donner 20 ou 80 mg. Je trouve cela très choquant.

En tout cas, si on veut vraiment valoriser le médicament, qui a dans la forme héréditaire un niveau d'ASMR très élevé, sur le reste, je suis très réservé. Comme toujours, on risque d'être tiré par le bon côté du médicament et de prendre des risques sur les aspects non démontrés du médicament, chez les très vieux notamment.

M. le D^r BLONDON.- Certes, cette molécule apporte une amélioration très nette de la morbi-mortalité cardiovasculaire, toutefois, elle n'entraîne ni réversion ni guérison de la maladie sous-jacente et à 30 mois, il persiste une mortalité très importante, de l'ordre de 30 % à 30 mois. Je n'ai plus le dossier sous les yeux, mais c'est cela. En aucun cas, cela ne justifie une ASMR de niveau I. Le curseur est entre II et III, compte tenu des incertitudes sur la méthodologie.

M. le P^r DAUBERT.- Sur la mortalité, la différence est de 15 % à 30 mois entre les deux bras soit une réduction du risque relatif de 30 %. C'est considérable dans l'insuffisance cardiaque. Considérable. On n'avait pas vu cela depuis le bêtabloquant. C'est un résultat de grande qualité, même si la mortalité résiduelle est élevée. Dans le groupe placebo, elle est considérable. À 30 mois, la survie à 30 mois, ce n'est que de 50 %. Ce n'est pas parfait, mais c'est une amélioration considérable sur l'existant.

M. le P^r CLANET.- Jean-Christophe, tu proposais un II plutôt qu'I.

M. Le P^r MERCIER.- Le I, nous l'avons seulement attribué pour le vaccin contre Ebola, c'était versus une mort certaine des personnes qui, vaccinées, étaient guéries définitivement.

Là, l'effet est important, inhabituel dans l'insuffisance cardiaque, sans aboutir à une guérison définitive. Entre III et I, II serait mieux adapté.

[REDACTED], pour la HAS.- Je reviens sur le sujet des posologies pour préciser que l'AMM de Vyndaqel dans l'indication de la cardiomyopathie la posologie est de 61 mg. Même si au niveau des données, nous avons 20 et 80, l'AMM s'est positionnée sur le dosage le plus élevé.

Le Collège avait évalué en 2018 la pertinence de la RTU pour Vyndaqel 20 mg dans la cardiomyopathie. Il était discuté le fait qu'il n'y avait pas d'argument pour différencier le 20 ou le 80 en termes d'efficacité et d'effet indésirable. Cela se retrouve dans l'EPAR au niveau européen. Le fait que les données soient poolées, nous ne pouvons pas orienter sur le 20 ou le 80. Pas plus de clarté, mais les différents points de vue des autorités.

M. le P^r CLANET.- Elisabeth rappelle en commentaire que le recrutement du docteur Lairez, malgré les liens identifiés avec Pfizer, il a été recruté dans le cadre de la dérogation permise par la charte d'expertise sanitaire, maladie rare difficulté de trouver des experts qualifiés disponibles et sans lien. Il a montré qu'il était qualifié. Je laisse Françoise prendre la main pour le vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a une hiérarchie. Michel peut suggérer et Françoise met au vote.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils demandent un ISP.

M. le P^r CLANET.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- ISP, SMR, ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans un vote global.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui. Michel, es-tu d'accord ?

M. le P^r CLANET.- Oui.

M. le D^r BINARD.- Pour l'intérêt de santé publique, je n'ai plus le tableau.

M. le P^r CLANET.- Jean-Claude a rappelé que cela rentrait dans les critères de l'ISP.

M. le D^r BLONDON.- Pourquoi ? Parce que le parcours de soins est modifié ?

M. le P^r DAUBERT.- Impact majeur sur la morbi-mortalité, avec un freinage de la progression de l'incapacité physique et de qualité de vie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes sur un besoin non couvert avec absence de comparateur. Il y a un impact sur la morbi-mortalité démontré. Il faudrait qu'il n'y ait pas d'absence de dégradation du parcours de santé ou de vie et vous avez des données montrant une amélioration.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sylvie Chevret est dans la salle d'attente.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez l'écouter sur ses limites méthodologiques. C'est un peu abrupt. M^{me} Chevret est avec nous.

M. le P^r CLANET.- Bonjour et merci de nous rejoindre. Nous avons beaucoup et longuement discuté du dossier. Nous avons fait état des réserves méthodologiques que vous aviez, mais nous aimerions vous entendre, et que vous fassiez une synthèse de votre analyse méthodologique avant de pouvoir voter définitivement sur le dossier. Merci beaucoup.

M^{me} CHEVRET.- J'ai trouvé qu'il y avait beaucoup à dire. C'est un essai compliqué. Ils ont utilisé trois bras avec deux bras *Véronique (1.00.06)*, déséquilibré en faveur du bras 80 mg, même si l'analyse est effectuée de façon poolée. C'était un premier point compliqué pour interpréter les résultats.

Même si je n'ai pas insisté dans mon rapport, ils ont utilisé des procédures de test hiérarchique sur les critères secondaires, qui n'ont pas été respectées. Ils ont donné des résultats, alors que des résultats non significatifs auraient dû les conduire à s'arrêter en route. Pour chaque analyse, habituellement, nous ajustons le degré de signification au nombre de tests réalisés. Ils ont utilisé 5 % sur toutes les statistiques de test.

Ils ont utilisé un critère de jugement principal, un peu hiérarchisé, dans la mesure où il intègre la mortalité et pour les sujets survivants, il compare les issues des malades en fonction de leur second critère. Le critère est un peu complexe et compliqué à interpréter. Il fait intervenir les hospitalisations conditionnellement à la survie.

Du coup, cela a été développé surtout par des Belges. Cela permet d'avoir un critère de morbi-mortalité. On commence par prendre les morts et chez les vivants, on prend des événements moins sévères, mais plus précoces que le décès.

Les gens ont montré sur le plan statistique que si la mortalité est un peu retardée, cela favorisera peut-être un bénéfice sur un critère plus soft. Chez les survivants, le critère soft intervient en premier.

Voilà. J'ajoute que des points ne sont pas très clairs sur la stratification du tirage au sort. C'est uniquement sur deux facteurs qui sont le NYHA et la forme génotype. Sur le NYHA, en cours de route, ils ont changé... suite (*inaudible*).

Je ne sais pas si vous avez des questions supplémentaires.

M. le Pr CLANET.- Non merci. Vous apportez un éclairage plus fort sur les limites de la méthodologie de l'étude. Je ne sais pas si cela va influencer sur le vote que nous allons avoir maintenant. À moins qu'il y ait des questions de la part de nos collègues, nous allons vous remercier de votre apport important.

M^{me} CHEVRET.- J'ai oublié de dire, mais c'est un problème clinique, même s'il est statistique. Je ne sais pas si c'est habituel dans cette pathologie d'inclure des malades qui ont de 10 à 90 ans, sans tenir compte de l'ancienneté de la maladie. La population est extrêmement hétérogène. Je trouve qu'avec de tels effectifs, il est dommage que la randomisation ne soit pas stratifiée davantage sur les facteurs pronostics de la maladie. Je ne sais pas s'il y en avait sur l'âge ou l'ancienneté du diagnostic.

M. le Pr CLANET.- Jean-Claude veut-il ajouter un mot dessus ?

M. le Pr DAUBERT.- La discussion est essentiellement sur le critère primaire, la façon de le traiter. Dans cette pathologie, nous faisons habituellement, soit des études de mortalité, soit des études de morbi-mortalité avec un critère composite, le degré du premier événement, décès ou hospitalisation pour causes cardiovasculaires ou insuffisance cardiaque. Nous sommes dans une configuration différente avec le critère primaire hiérarchisé qui fait ressortir en premier la mortalité.

Quelle que soit la façon dont on traite la mortalité, on se retrouve avec une différence importante et qui vérifie l'hypothèse initiale.

M^{me} CHEVRET.- Bien sûr, mais cela m'a interpellée sur leur choix. Vu les effectifs et les hypothèses, ils auraient pu choisir un co-critère primaire et avoir l'ambition de montrer une différence sur les deux critères pris isolément.

M. le Pr SAINT JEAN.- J'avais une question sur la méthodologie, sur le nombre de sorties d'arrêt d'étude tel que décrit dans le flowchart. C'est en page 16.

██████████, pour la HAS.- Le document préparatoire n'a pas été transmis à M^{me} Chevret.

M. Le P^r SAINT JEAN.- 177 patients du groupe placebo sont comptabilisés dans la population ITT. Il est écrit que 64 patients ont arrêté l'étude. Il y a 38 patients qui sont décédés. Finalement, les patients sortis d'étude, le nombre est très important. Je ne comprends pas comment ils sont inclus, exclus de l'analyse finale, mais le pourcentage des patients qui arrêtent l'étude est relativement important sur l'effectif total des patients randomisés et assignés au groupe. Quelle importance trouvez-vous à l'élément ?

M^{me} CHEVRET.- Ils sont pris en compte dans l'analyse. Ils voulaient le faire en ITT modifié, mais c'est en ITT, puisque les groupes ont été respectés. Manifestement, ils ont comptabilisé le critère de jugement même sur les sorties d'étude. Ils donnent parmi 54 et 52 patients dans les deux bras. C'est fait en intention de traiter. C'est une estimation d'un effet du traitement. Même s'il y a une contamination relativement grande. 54 sur 170, c'est beaucoup. Un quart des patients n'ont pas le schéma thérapeutique préconisé. Je préfère cela à une analyse par protocole.

M. Le P^r SAINT JEAN.- Cela affaiblit la puissance de l'affirmation de la conclusion.

M^{me} CHEVRET.- Pas nécessairement. En même temps, l'effet est sous-estimé si tout le monde avait suivi les choses jusqu'au bout. Il est plus important de savoir pourquoi ils ont arrêté l'étude. C'est plus la question à poser. Est-ce pour des problèmes d'intolérance ? Cela pourrait poser question sur la mise en pratique des deux molécules.

M. le P^r CLANET.- Il va falloir conclure et passer au vote.

M^{me} CHEVRET.- Merci beaucoup. Au revoir. Bonne journée.

M. le P^r CLANET.- Merci.

M. le P^r GUEYFFIER.- Dans les arrêts d'étude, la moitié, ce sont des décès. Il y en a moins dans le groupe actif que dans le groupe placebo. Je ne pense pas que ce soit un bon procès à faire au médicament. Ces arrêts d'étude n'amputent pas la validité du résultat.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous passons au vote. ISP, SMR, ASMR. Le laboratoire demande un ISP, SMR important ASMR I.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

ISP : 18 voix

SMR important : 18 voix

ASMR II : 16 voix

ASMR III : 2 voix c'est une ASMR de niveau II.

M. le P^r DUFOUR.- Pouvons-nous demander au laboratoire les données d'efficacité évoquées en fonction de la dose ?

[REDACTED], pour la HAS.- Si ce n'est pas publié, nous ne pouvons pas nous en servir, mais nous pouvons les demander à titre d'information.

M. le P^r NIAUDET.- J'ai envoyé un abstract.

M. le P^r DAUBERT.- Cela a été communiqué au congrès de l'European Society of Cardiology de la semaine dernière.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ne pouvons pas l'utiliser. Nous demandons aux industriels de ne pas les déposer avant les vraies publications. Le sujet dose a été largement évoqué. C'est un sujet AMM. Ce que vous pouvez faire à votre niveau, puisque c'est validé à 90 mg, c'est vous interroger sur le choix de la dose. Avec le contexte, il n'y a pas de différence d'efficacité ou de tolérance. Le minimum, ce serait la dose minimale efficace.

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