

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)  
Pôle 4 : Médicaments utilisés en cardiologie-vaisseaux-thrombose,  
réanimation, antidotes, stomatologie, ophtalmologie  
Personne en charge : Badis BENSAAAD

### Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire »

Séance du 12 octobre 2023

#### Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Information & Validation avant la séance
1.2	Présentation du Règlement Intérieur des CSP de l'ANSM	Information
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	<b>CPC ONPATTRO (patisiran)</b> <i>« traitement des patients atteints d'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie évolue malgré un traitement par tafamidis ou ne pouvant bénéficier du tafamidis »</i> Etude APOLLO-B Audition et échanges avec les demandeurs : centres de référence et association de patients	<b>Pour avis</b>
2.2	Point sur les dossiers en cours : essais cliniques, AMM (mavacamten), ruptures de stock (flecainide, nadolol)	Information
2.3	<b>Conclusion membres du CSP</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
<b>Membres</b>				
Alexandra BAUGUE	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Théodora BEJAN-ANGOULVANT	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou DRICI	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Albert TRINH-DUC	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne Isabelle TROPEANO	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane TELLEZ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gilbert BOUNAUD-DEVILLERS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude COTTET	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Expert(s)</b>				
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Audition</b>				
Vincent ALGALARRONDO		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès FARRUGIA		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thibaud DAMY		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Olivier LAIREZ		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erwan DONAL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
Isabelle YOLDJIAN		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Badis BENSAAD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christophe DECOENE		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fanny FILLEY		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte HAY		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne LAURENT		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure TIQUET		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara FRANCO		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ludivine MARTIN		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carole LE SAULNIER		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Emmanuelle REIMERINGER		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Introduction

### Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

 Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

## 2-Dossiers

### 2.1 Nom du dossier : ONPATTRO (patisiran)

Numéro/type/nom du dossier	Demande de CPC
Laboratoire(s)	ALNYLAM
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

Une demande de mise en place d'un CPC (cadre de prescription compassionnelle) de la spécialité ONPATTRO 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « *Traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie évolue malgré un traitement par tafamidis ou pour ceux qui ne peuvent bénéficier de ce dernier* » a été sollicitée par le Centre de référence Amyloses Cardiaques et des cardiomyopathies et des troubles du rythmes héréditaires ou rares ; Filière Cardiogen, CHU Henri-Mondor, Créteil, et l'association de patients contre l'amylose (AFCA), par courriel en date du 16 janvier 2023.

Cette demande est également portée par le laboratoire ALNYLAM, titulaire de l'AMM de cette spécialité, actuellement indiquée 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. Le 12 avril 2023, le laboratoire a déposé un dossier en vue d'apporter les données cliniques utiles, dans le but de répondre à cette sollicitation.

Le nombre de patients estimés, potentiellement concernés par ce CPC en France serait de 5 à 7% de la cohorte française, soit 250 à 300 patients environ.

Le dossier a été présenté au CSP Cardio du 15 juin 2023. La discussion a porté sur les résultats d'efficacité de l'étude APOLLO-B (étude phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du patisiran chez des patients atteints

d'amylose TTR avec cardiomyopathie). Avant de pouvoir se prononcer sur cette demande, les experts ont émis la nécessité de connaître la motivation des représentants des centres de référence et de l'association de patients et ont proposé de réaliser une audition de ces derniers lors du prochain CSP Cardio, programmé le 12 octobre 2023.

Le Centre de Référence a également déposé un complément le 27 juin 2023, afin d'apporter des précisions à la demande.

Un avis négatif de la FDA a été annoncé par communiqué de presse le 9 octobre 2023, concernant la demande d'extension d'indication aux USA.

Dans ce contexte, l'audition a porté sur les clarifications suivantes :

- besoins cliniques sur le terrain, et expérience avec le tafamidis (délais d'action ou d'inefficacité, phénomène d'échappement thérapeutique, signes de non réponse ou d'intolérance au tafamidis),
- types de patients concernés par la demande de CPC (héréditaires/séniles, âge, classe NYHA), nombre de patients estimés (5-7% des patients sous tafamidis, soit environ 300 patients),
- conditions actuelles des prescriptions de patisiran dans l'indication en neurologie (non réponse au tafamidis, nombre de patients), et indication mixte neuro / cardio.

## Conclusions du CSP

### Question posée :

#### Votes

Nombre de votants	Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

#### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

## Conclusions

Les clarifications apportées par l'audition n'ont pas permis de lever les réserves émises par les membres du CSP concernant les résultats d'efficacité du patisiran dans l'étude APOLLO-B, et par conséquent, la demande de CPC pour les patients présentant une amylose cardiaque à TTR dont la pathologie évolue malgré un traitement par tafamidis.

En effet, les données de l'étude APOLLO-B ne permettent pas d'établir un bénéfice positif sur l'amélioration du périmètre de marche, même si le risque peut être considéré comme nul.

Cependant, compte tenu du besoin exprimé, de l'absence d'EIG rapportés, d'un faisceau d'éléments positifs (mécanisme d'action, développement du vutrisiran par le même laboratoire, produit plus prometteur et de la même classe thérapeutique), et de l'impossibilité actuelle d'avoir recours aux prescriptions hors AMM de patisiran en cardiologie, une proposition de mise à disposition du patisiran à titre gracieux pourrait être envisagée, dans l'attente des résultats du vutrisiran annoncés pour l'été 2024.

Une autre possibilité envisagée serait l'inclusion de patients dans une cohorte afin de recueillir de nouvelles données à plus long terme, notamment de sécurité d'emploi, avec une centralisation des critères d'inclusion au niveau d'un centre de référence.

Un échange avec le laboratoire va être proposé, afin d'évoquer ces possibilités.

## Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

Présentation PPT faite par les représentants des Centres de Référence