

## Compte-rendu

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)  
Pôle 4: Médicaments utilisés en cardiologie-vaisseaux-thrombose,  
réanimation, antidotes, stomatologie, ophtalmologie  
Personnes en charge : Bénédicte HAY

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

Séance du 17/10/2024

#### Ordre du jour

N°	Sujets abordés	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	<b>Introduction</b>	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Information & Validation avant la séance
2	<b>Approbation du compte-rendu de la séance du 20 juin 2024</b>	<b>Pour adoption</b>
3	<b>Fixation des dates des prochains CSP</b>	<b>Pour adoption</b>
4	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
4.1	EKTERLY (sebetralstat) / présentation du dossier en cours d'instruction au CHMP dans le traitement de l'angiooedème héréditaire	<b>Pour discussion</b>
4.2	Point d'actualité : acoramidis et vutrisiran dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyréline.	<b>Pour information</b>

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
<b>Membres</b>				
Alexandra BAUGUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Théodora BEJAN-ANGOULVANT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gilbert BOUNNAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude COTTET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphane TELLEZ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Albert TRINH-DUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Isabelle TROPEANO	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
Isabelle YOLDJIAN		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christophe DECOENE		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fanny FILLEY		<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lama SARGI		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sara FRANCO		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ibtissem BOUTOUHA		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input 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 signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour]

x 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"/>

## Dossiers Produits – Substances

**Nom du dossier** : EKTERLY (sebetralstat)

Numéro/type/nom du dossier	AMM Centralisée N° 6211 Préparation passage CHMP
Laboratoire(s)	Kal Vista
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

L'angio-œdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare qui se manifeste par des épisodes d'œdèmes cutanés ou sous-muqueux, affectant le plus souvent la peau, l'abdomen et les voies respiratoires supérieures.

Le sébetralstat est destiné au traitement des crises d'angio-œdème héréditaire (AOH). Il s'agit d'un inhibiteur compétitif et réversible de la kallikréine plasmatique. La kallikréine plasmatique est une sérine protéase qui clive le kininogène (HK) de haut poids moléculaire libérant la bradykinine (BK) qui elle augmente la perméabilité vasculaire par l'activation des récepteurs BK, ce qui provoque un œdème. Le sébetralstat inhibe le clivage du HK en BK, empêchant l'activation des récepteurs BK et stoppant ainsi la progression des crises d'AOH.

L'essai KONFIDENT, est un essai de phase 3 contrôlé, randomisé, en double aveugle, versus placebo, multicentrique, en crossover visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de deux doses de sebetralstat (300 mg et 600 mg), pour le traitement des crises d'angioedème chez les adolescents (≥12 à <18 ans) et les adultes souffrant d'angioedème héréditaire de type I ou II.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité statistique de chaque dose de sebetralstat par rapport au placebo sur le critère d'évaluation principal (délai avant le début du soulagement des symptômes dans les 12 heures suivant la première administration de l'IMP).

Les discussions ont porté sur le design de l'essai, les données démographiques des patients entrés dans l'essai, les caractéristiques des crises traitées, les résultats observés et leur significativité et les données de sécurité. A ce stade de l'avancement de l'évaluation de nombreux points doivent être clarifiés ne permettant pas de dégager un B/R positif. Le premier passage au CHMP est prévu en décembre 2024.

## 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

L'essai KONFIDENT, étude pivot, dans le développement du produit EKTERLY à base de sebetralstat a été discuté. Ce produit présenté dans le traitement des crises d'angioedeme héréditaire est en en cours d'instruction au CHMP

### Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

## Nom du dossier : Point d'actualité : acoramidis et vutrisiran dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine.

Numéro/type/nom du dossier	Acoramidis et vutrisiran- Amylose cardiaque à transthyrétine.
Laboratoire(s)	BridgeBio ; Alnylam.
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

---

Les résultats des analyses principales d'efficacité des études de phase 3 d'acoramidis et vutrisiran, respectivement ATTRibute-CM et HELIOS-B, dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine (TTR) ont été présentés.

L'acoramidis est une petite molécule chimique, administrée par voie orale, agissant comme stabilisateur de la TTR.

ATTRibute-CM était une étude de supériorité, contrôlée versus placebo, en double aveugle, en groupes parallèles. 632 patients adultes avec un diagnostic d'amylose cardiaque à TTR (mutée ou sauvage) de

classe fonctionnelle NYHA I-III ont été randomisés 2:1 acoramidis: placebo. L'acoramidis a été administré à la dose de 800 mg 2x/jour versus placebo

Le critère de jugement principal, analysé à 30 mois, était un critère composite incluant la mortalité toutes causes confondues, l'hospitalisation pour cause cardiovasculaire, le taux de NTproBNP, le test de marche de 6 minutes. La supériorité d'acoramidis a été statistiquement démontrée dans l'analyse principale. L'effet clinique était cliniquement pertinent.

Un dossier d'AMM de l'acoramidis dans le traitement de l'amylose cardiaque à TTR de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes est en cours d'évaluation à l'EMA. Le dernier tour d'évaluation a été discuté au CHMP d'octobre 2024. La discussion a essentiellement porté sur le libellé de l'indication thérapeutique. Le CSP a été informé des résultats de cette discussion et de la décision positive du CHMP.

Le vutrisiran est un petit ARN interférent, administré par voie sous-cutanée, provoquant la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR dans le foie. Il dispose d'une AMM depuis 2022 dans le traitement de l'amylose héréditaire à TTR chez les patients adultes avec polyneuropathie.

L'étude de phase 3 Helios B était une étude de supériorité, contrôlée versus placebo, en double aveugle, en groupes parallèles. 655 patients adultes avec un diagnostic d'amylose cardiaque à TTR (mutée ou sauvage) de classe fonctionnelle NYHA I-III ont été randomisés 1:1 vutrisiran: placebo. 40% des patients environ étaient sous tafamidis à l'inclusion. Vutrisiran a été administré à la dose de 25 mg SC toutes les 12 semaines versus placebo. Le critère de jugement principal, analysé à 36 mois, était un critère composite incluant la mortalité toutes causes confondues et les événements cardiovasculaires récidivants. La supériorité de vutrisiran a été statistiquement démontrée dans l'analyse principale. L'effet clinique était cliniquement pertinent.

Un dossier d'extension de l'indication thérapeutique de vutrisiran dans le traitement de l'amylose cardiaque à TTR de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes a été soumis à l'EMA. Une première opinion du CHMP est attendue en Janvier 2025.

Une demande d'accès précoce (AP1) de vutrisiran dans le traitement de l'amylose cardiaque à TTR de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes après échec ou intolérance au tafamidis a également été soumise à l'ANSM. Une opinion est également attendue pour Janvier 2025.

## Conclusions du CSP

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

Ce dossier a été présenté pour information uniquement.

## Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4