

L'approche compassionnelle du Patisiran

Pr Thibaud DAMY

Centre de référence des Amyloses Cardiaques

Filière Cardiogen

Service de Cardiologie

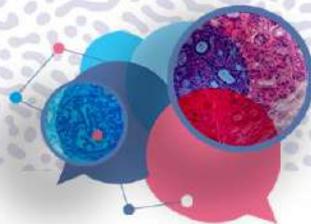
G.H.U. Henri Mondor - Créteil



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor



Réseau Amylose
Mondor Centre de Référence National
des Amyloses Cardiaques



Déclaration de liens d'intérêt

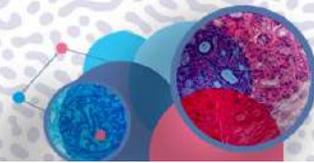
- Alexion, Alnylam, AstraZeneca, Bayer, Bridge Bio, Novonordisc, Pfizer, Neurimmune

Réseau Amylose 01 49 81 22 53 FAIRE UN DON

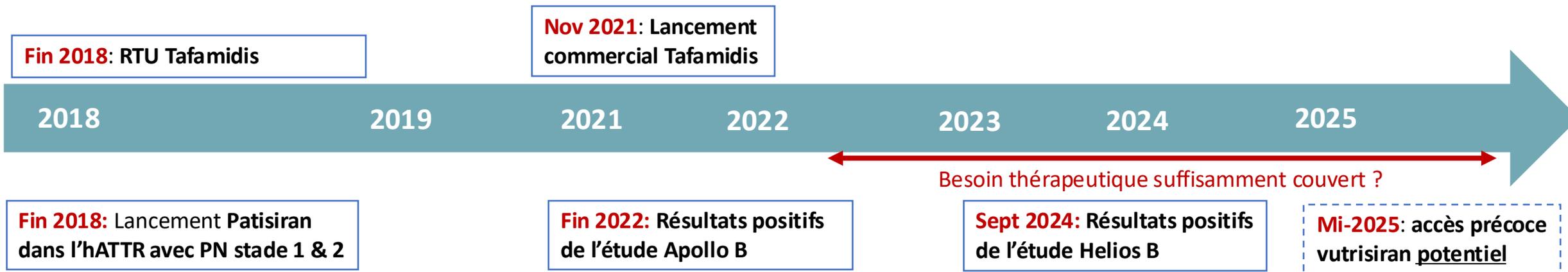
LE RÉSEAU DE SOIN RECHERCHE ET INNOVATION JE SUIS MÉDECIN OU PARAMÉDICAL JE SUIS PATIENT OU UN PROCHE

MasterClass
Amyloses Cardiaques
11 déc. 24
Inscrivez-vous

7^e MASTERCLASS
AMYLOSES
CARDIAQUES
Mercredi 11 décembre 2024
Fondation Biermans-Lapôtre ■ PARIS
ÉVÈNEMENT HYBRIDE
PRÉSENTIEL



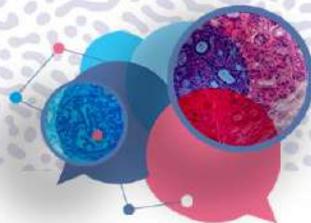
Naissance du projet : un besoin thérapeutique insuffisamment couvert sur une période donnée ?



- Environ **9000** patients diagnostiqués avec une amylose ATTR-CM
- Un seul traitement actuellement autorisé : tafamidis 61mg
- Certaines situations nécessitent une alternative avant l'arrivée des nouveaux traitements :
 - Patients progressant sous tafamidis
 - Patients intolérants au tafamidis

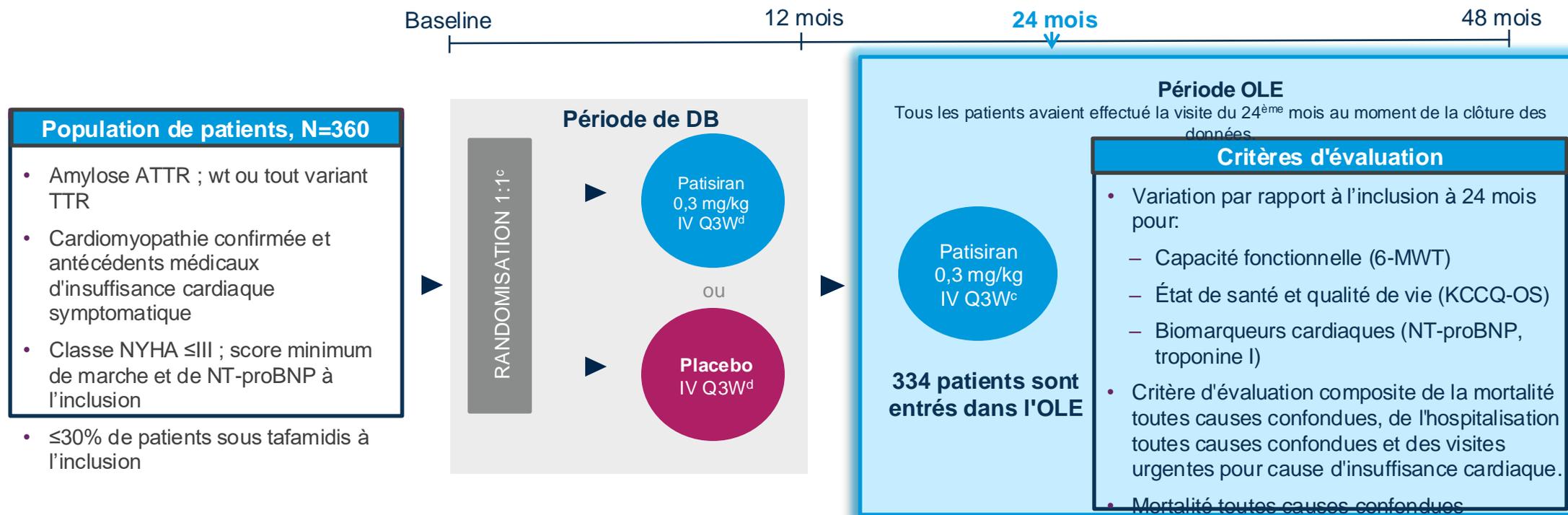
Damy et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2023) 18:345

Vyndaqel est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).

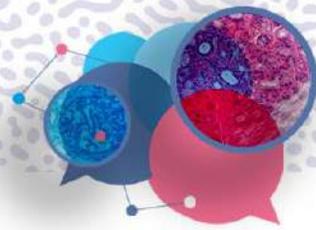


Etude APOLLO-B évaluant le Patisiran chez les patients ATTR-CM

- 360 patients recrutés dans le cadre d'APOLLO-B sur 69 sites dans 21 pays
- 334 patients sont entrés dans la période OLE

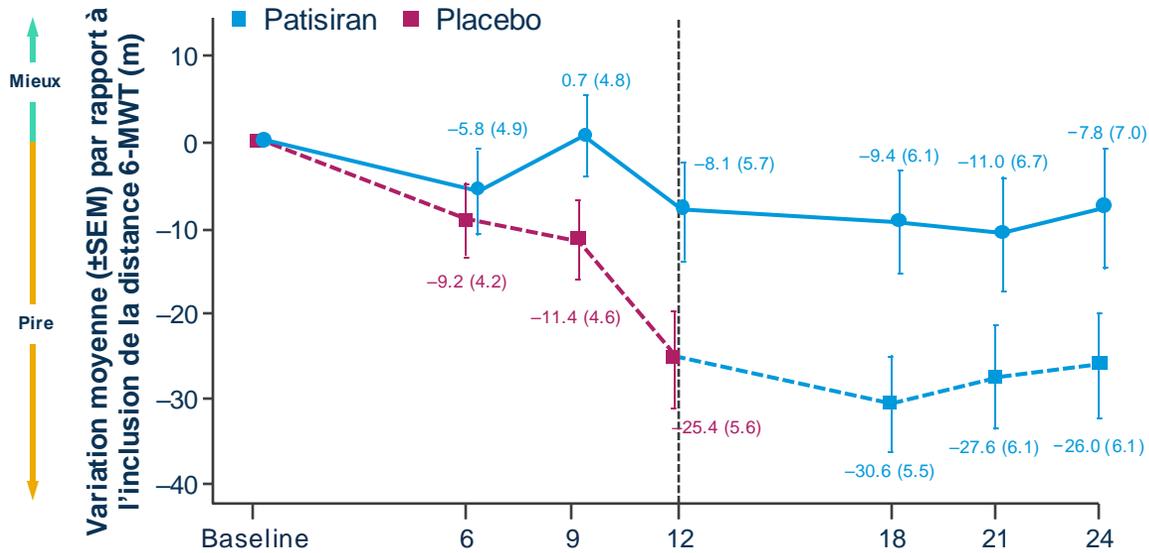


Patisiran est indiqué dans le **traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR)**, chez les patients adultes atteints de **polyneuropathie de stade 1 ou 2**

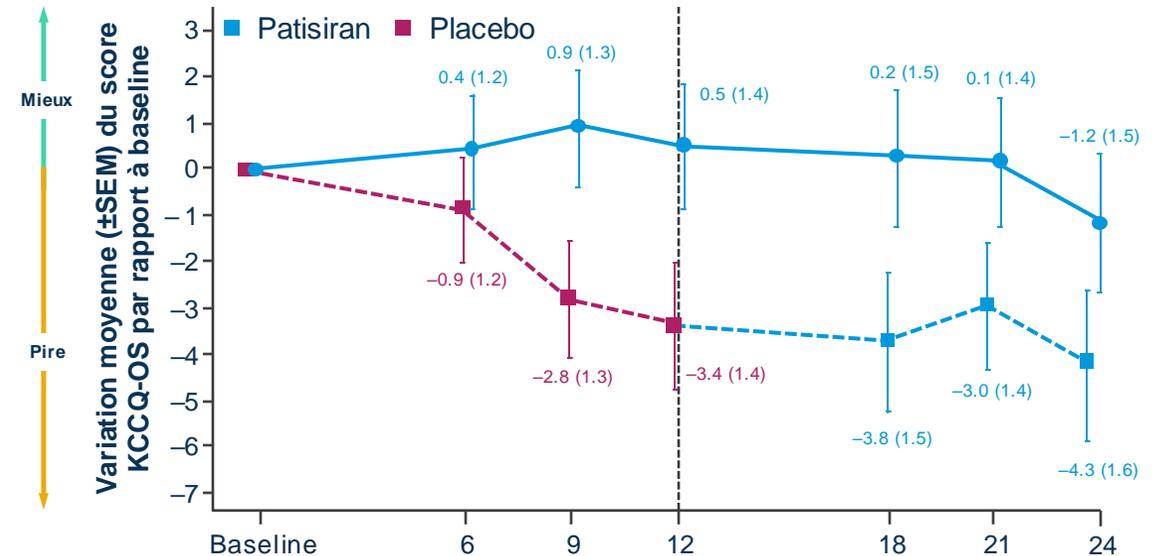


APOLLO-B : stabilisation à 24M du 6-MWT et de la qualité de vie (KCCQ-OS)¹

Variation moyenne par rapport à l'inclusion du 6-MWT



Variation moyenne par rapport à l'inclusion du KCCQ-OS

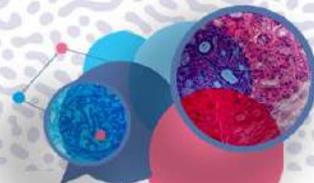


Durée (Mois)	Période de DB				Période OLE		
	Baseline	6	9	12	18	21	24
Nombre de patients	178	165	165	164	143	137	128
Placebo	178	165	165	164	143	137	128
Patisiran	181	162	167	167	148	148	137

Durée (Mois)	Période de DB				Période OLE		
	Baseline	6	9	12	18	21	24
Nombre de patients	178	170	167	164	151	146	140
Placebo	178	170	167	164	151	146	140
Patisiran	181	169	170	170	155	155	148

■ Patisiran ■ Placebo

¹ Presented at AHA congress : Rebecca R. Hung et al : APOLLO-B, A STUDY OF PATISIRAN IN PATIENTS WITH TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS: PRIMARY LONG-TERM RESULTS FROM THE OPEN-LABEL EXTENSION PERIOD, Octobre 2023

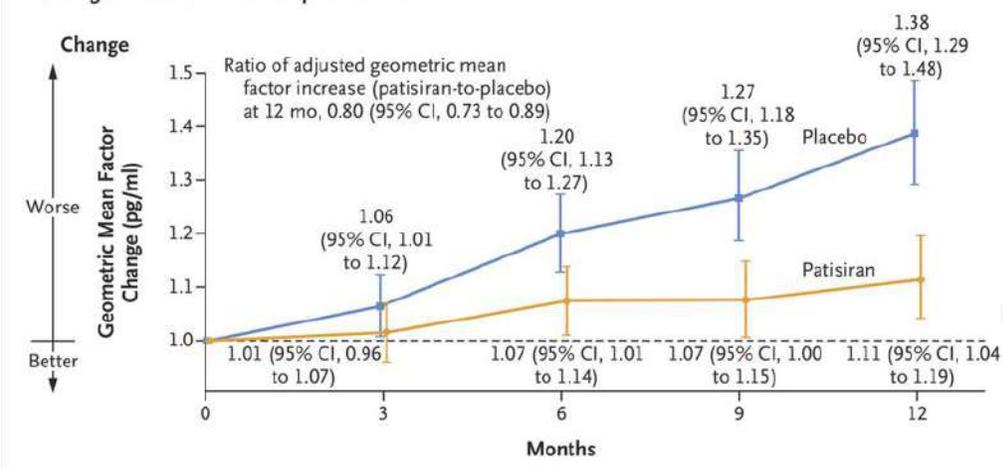


APOLLO-B : stabilisation à 24M du NT-proBNP & de la troponine I¹

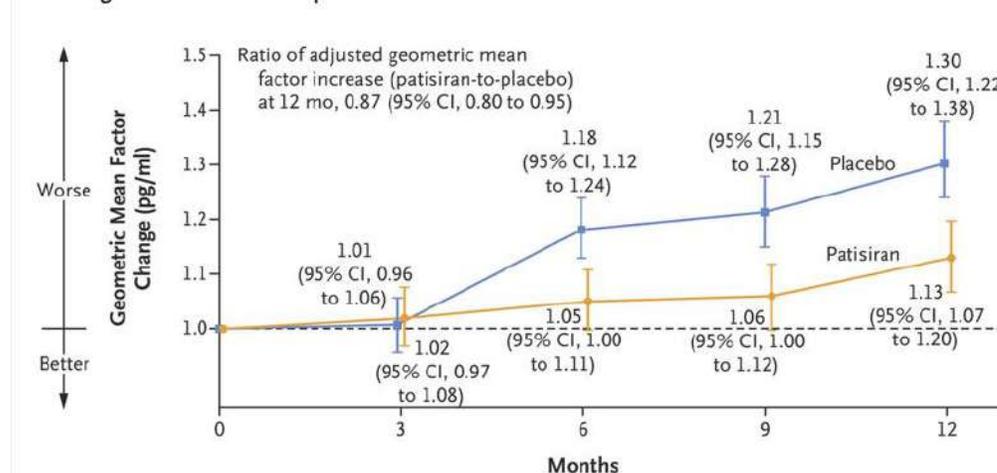
Variation vs baseline de la troponine I

Variation vs baseline du NT-proBNP

A Change from Baseline in NT-proBNP Level



B Change from Baseline in Troponin I Level

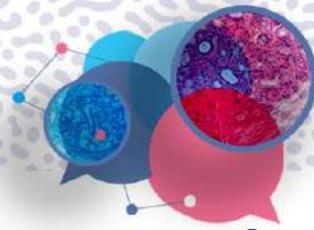


NT-proBNP, ng/L, médiane (IQR)	Patisiran	Placebo
Baseline	2008 (1135 à 2921)	1813 (952 à 3079)
M12	1944 (1158 à 3726)	2299 (1180 à 4364)
Variation de baseline à M12	131 (-280 à 817)	518 (51 à 1544)
M24	2060 (1202 à 3826)	2764,5 (1271,5 à 4543)
Variation de M12 à M24	136,5 (-198 à 836)	292,5 (-83,5 à 1200)

Troponine I, ng/L, médiane (IQR)	Patisiran	Placebo
Baseline	64 (38,6 à 92)	60,2 (38,2 à 103,1)
M12	67,8 (37,4 à 114,1)	72,1 (45,6 à 127,4)
Variation de baseline à M12	3,8 (-7,1 à 19,9)	14,5 (0 à 32,2)
M24	62,6 (37,2 à 107,8)	66,7 (43,1 à 112,9)
Variation de M12 à M24	-2,7 (-12,8 à 10,3)	-0,4 (-14,8 à 14,2)

¹ Mathew S. Maurer et al : Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis, N Engl J Med, 2023 Authors: , M.D. <https://orcid.org/0000-0001-5400-5008>

² Résultats présentés au congrès AHA : Rebecca R. Hung et al : APOLLO-B, A STUDY OF PATISIRAN IN PATIENTS WITH TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS: primary long-term results from the open-label extension period, octobre 2023



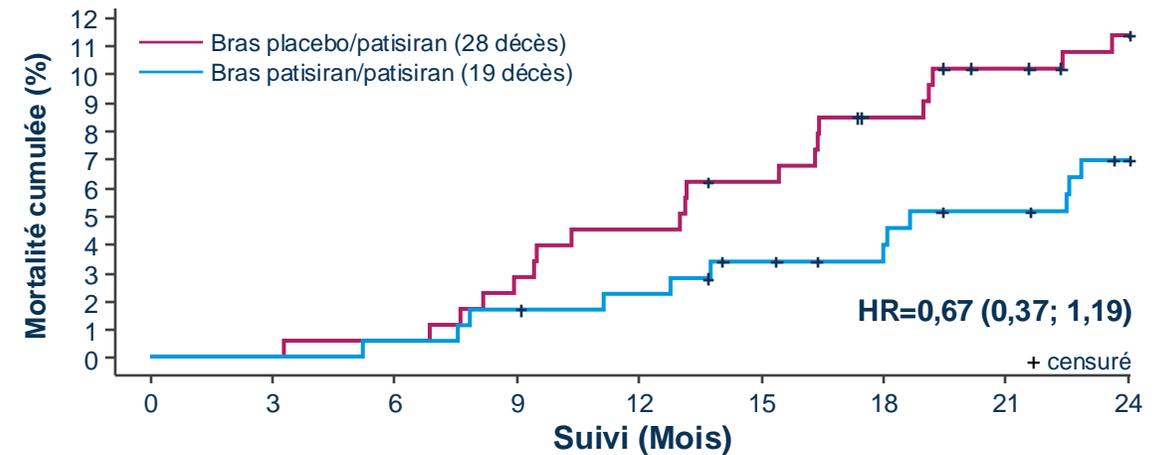
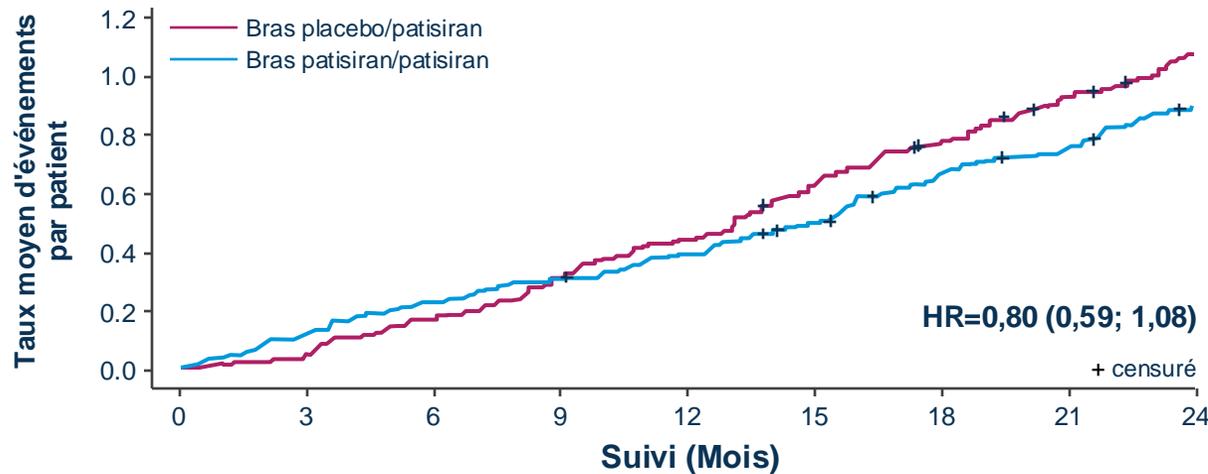
APOLLO-B : des tendances positives pour patisiran sur les critères composites à 24M¹

Graphique de la fonction cumulative moyenne de la mortalité toutes causes confondues, hospitalisation toutes causes confondues et visites urgentes pour IC

Graphique cumulatif des décès toutes causes confondues

Réduction du risque de mortalité toutes causes, d'hospitalisations toutes causes et de visites urgentes pour insuffisance cardiaque de 20% (NS)

Réduction du risque de mortalité toutes causes de 33% (NS)



Nombre de patients	Période de DB				Période OLE : tous les patients sous patisiran				
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	178	178	177	174	170	165	159	154	150
Patisiran	181	181	180	178	176	165	163	159	154

Nombre de patients	Période de DB				Période OLE : tous les patients sous patisiran				
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	178	178	177	173	170	165	159	154	150
Patisiran	181	181	180	178	176	165	163	159	154

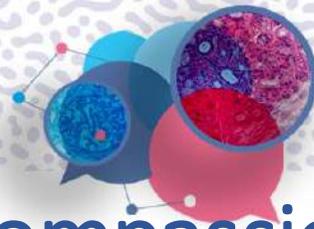
¹ Résultats présentés au congrès AHA : Rebecca R. Hung et al : APOLLO-B, A STUDY OF PATISIRAN IN PATIENTS WITH TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS: primary long-term results from the open-label extension period, octobre 2023



Un profil de tolérance

- Dans l'étude APOLLO B, la majorité des événements indésirables (EI) ont été de sévérité légère ou modérée
- Les EI $\geq 5\%$ dans le groupe patisiran observés avec 3 % de plus que dans le groupe placebo étaient notamment : des réactions liées à la perfusion, des arthralgies et des spasmes musculaires

Au moins un événement, n (%)	Patisiran (n = 181)	Placebo (n=178)
EI	165 (91,2)	168 (94,4)
EI sévères	61 (33,7)	63 (35,4)
EI graves	47 (26,0)	52 (29,2)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	5 (2,8)	5 (2,8)
Décès (analyse de la sécurité d'emploi) ^b	5 (2,8)	8 (4,5)
Décès (analyse de l'efficacité) ^c	4 (2,2)	10 (5,6)



Un accès compassionnel (CPC), situation unique au monde

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 sont **intolérants** à ce dernier.

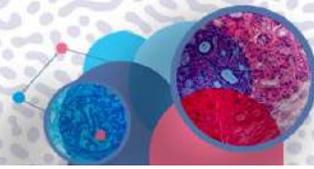
Prescription

- Instauration du traitement après avis favorable d'une **RCP nationale** :
 - Réseau Amylose/ Cardiogen
 - Filnemus.
- **Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en **cardiologie**

Délivrance

- 3 premières administrations en milieu hospitalier
- Administrations suivantes à l'hôpital ou à domicile
- Service de **portage à domicile** avec Elivie

Pour une information complète, merci de vous référer au PUT-SP, publié sur le site de l'ANSM



Critères d'inclusion s'appuyant sur le consensus d'experts de l'ESC¹

- Patient **intolérant** au tafamidis
- OU
- Patient ayant reçu **au moins un an de tafamidis** et dont la **progression** est définie ci-dessous :

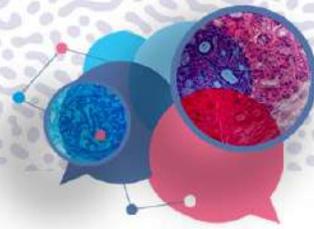
EVALUATION DE LA PROGRESSION SOUS TAFAMIDIS 61mg selon le consensus de l'ESC ATTR-CM de 2021

1 paramètre minimum par domaine doit être coché

Clinique	Biologique	Imagerie
<input type="checkbox"/> Nouvelle Hospitalisation pour IC en l'absence de facteurs déclenchants modifiables	<input type="checkbox"/> Augmentation de NT-proBNP (30% ou 300pg/mL)	<input type="checkbox"/> Augmentation de l'épaisseur myocardique (2mm)
<input type="checkbox"/> Augmentation de Classe NYHA	<input type="checkbox"/> Augmentation de Troponine (30%)	<input type="checkbox"/> Augmentation du grade de fonction diastolique
<input type="checkbox"/> Dégradation de Qualité de vie (déclin de 5-10 pts KCCQ ou 10% EQ-5D)	<input type="checkbox"/> Augmentation du Score NAC	<input type="checkbox"/> Changement de la fonction systolique (≥5% déclin de la FEVG, ≥5mL de déclin du VES, ≥1% augmentation du SLG)
<input type="checkbox"/> Déclin du TDM6 (30-40m)		<input type="checkbox"/> Apparition ou aggravation de troubles conductifs
<input type="checkbox"/> Majoration de la dose de diurétique de plus de 80 mg au cours des 12 mois précédents		

Score NAC : **Stade I** : DFGe > 45 ml/min/1,73m² ET NT-proBNP < 3000ng/l, **Stade II** : DFGe < 45 ml/min/1,73m² OU NT-proBNP > 3000ng/l, **Stade III** : DFGe < 45 ml/min/1,73m² ET NT-proBNP > 3000ng/l

¹ Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy, Pablo Garcia-Pavia et al, European Heart Journal (2021) 00, 1–15



Comment soumettre en RCP nationale ?

RCP Amylose Cardiaque, filière Cardiogen



- Informer l'équipe de coordination : silvia.oghina@aphp.fr

- S'inscrire sur Rofim: <https://www.rofim.doctor/auth/register>

- Soumettre votre dossier patient
 - Remplir la fiche de RCP dédiée dans ROFIM
 - Calendrier pour soumission des dossiers patients disponible sur : <https://www.filiere-cardiogen.fr/rcp-nationales-cardiogen/>

Accord du patient

Patient

Rechercher Nouveau patient + Filtrer

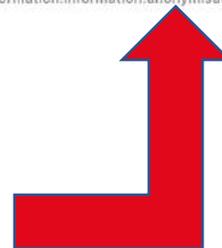
Choisir un questionnaire *

Amyloses Cardiaques

Amyloses cardiaques - prescription compassionnelle Patisiran

Anonymisation personnalisée *

modules.teleexpertise.create.information.information.anonymisationCode.hint

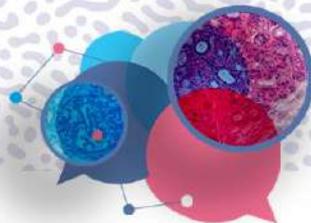


RCP Neuropathies Amyloïdes Filnemus

- S'inscrire sur Rofim: <https://www.rofim.doctor/auth/register>

- Envoyer l'engagement de confidentialité disponible sur <https://www.filnemus.fr/rcp/rcp-nationales/2-neuropathies-amyloides-familiales> à sylvie.laroze@chu-st-etienne.fr

- Soumettre votre dossier patient
 - Calendrier pour soumission des dossiers patients disponible sur : <https://www.filnemus.fr/rcp/rcp-nationales/2-neuropathies-amyloides-familiales>



81 22 53

FAIRE UN DON

LE RÉSEAU DE SOIN

RECHERCHE ET
INNOVATION

JE SUIS MÉDECIN OU
PARAMÉDICAL

JE SUIS PATIENT OU
UN PROCHE

ACCUEIL POUR LE CARDIOLOGUE AUTRES SPÉCIALITÉS ASPECTS GÉNÉTIQUES DOCUMENTATION LES PNDS RCP ÉVÈNEMENTS

WEB AMYLOSE



01 49 81 22 53

FAIRE UN DON

ACCUEIL POUR LE CARDIOLOGUE AUTRES SPÉCIALITÉS ASPECTS GÉNÉTIQUES DOCUMENTATION LES PNDS RCP ÉVÈNEMENTS

WEB AMYLOSE

RCP NATIONALE AMYLOSES CARDIAQUES

Réseau Amylose - Filière Cardiogen

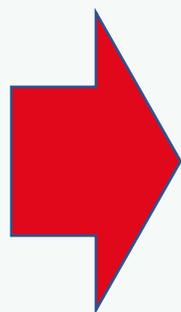
Une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) est une rencontre collaborative entre divers professionnels de la santé, organisée pour discuter et décider du plan de traitement, de la prise en charge et du parcours de soins le plus approprié pour des patients présentant des cas

validée il sera possible de rejoindre la plateforme sécurisée Rofim (toutes les informations sont disponibles dans le dossier de votre patient (vous pouvez importer les boucles d'échographie, son ECG, son IRM, etc)).
la RCP se munir d'une webcam et d'un micro opérationnels.

haines RCP Nationales Amyloses Cardiaques

22/07/2024
09/09/2024
21/10/2024
02/12/2024



[ACCUEIL](#) [POUR LE CARDIOLOGUE](#) [AUTRES SPÉCIALITÉS](#) [ASPECTS GÉNÉTIQUES](#) [DOCUMENTATION](#) [LES PNDS](#) [RCP](#) [ÉVÈNEMENTS](#)[WEB AMYLOSE](#)*Patisiran compassionnel*

AMYLOSES ATTRWT ET ATTRV

[En savoir plus](#) 

Traitement ATTR

Oui Non

Nom du traitement

Préciser pour le traitement Patisiran

Date de début 

En cours Oui Non 

Le patisiran "compassionnel" pour quel patient ATTR-CM?

L'ANSM a défini ici ce qu'est un CPC (cliquez) : "permet à titre dérogatoire d'utiliser des médicaments sans AMM en France ou bien dans une indication particulière en France pour traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié, que le patient ne peut être inclus dans un essai clinique et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée."

Possible pour les patients ATTRwt ou ATTRv cardio dans deux situations :

- a) Le patient doit être intolérant au tafamidis = faire la déclaration à la pharmacovigilance (comment cliquez ici?) avant la présentation en RCP.
- b) Ne pas répondre au tafamidis à 1 an de tafamidis (mais ne pas être en phase terminale de la maladie). La réponse est définie par une évolution combinée clinique+biologique et échocardiographique. (cf ci-dessous pour plus d'information). = Cela implique d'avoir les données disponibles.

Contact pour un doute sur un patient adresser **un mail commun** à : thibaud.damy@gmail.com; lairez.o@chu-toulouse.fr; erwan.donal@chu-rennes.fr; silvia.oghina@aphp.fr

La procédure à respecter

- Présenter le patient à la RCP amylose cardiaque de la filière Cardiogen via le site ROFIM (info). Prochaine RCP le lundi 22 juillet de 13h à 14h. Des dates supplémentaires en juillet seront communiquées en fonction du nombre de demandes. (Remontez donc vos demandes)
- Cela implique d'être inscrit à ROFIM. (info et comment s'inscrire : [lien](#) cliquez)
- Cela implique de saisir les données dans l'onglet prévu de Rofim et créé spécifiquement pour le CPC Patisiran : [fiche créée pour le CPC](#) nommée « Amyloses Cardiaques – prescription compassionnelle Patisiran » cf copie d'écran.

Contact: silvia.oghina@aphp.fr

Pourquoi saisir les données directement dans HEAR pour le CPC patisiran ?

Ce travail de recherche est porté par Olivier LAIREZ.

Le but est de décrire l'impact du patisiran (en combinaison ou pas au tafamidis) et de pouvoir comparer ces patients aux autres patients de HEAR. Rappelons que nous sommes le seul pays à avoir accès à ce traitement.

Cela implique de consentir les patients (cohorte prospective), de saisir le CPC dans HEAR dans les onglets prévus à cet effet et que le patient soit présenté à la RCP Amylose Cardiaque de la filière cardiogen.

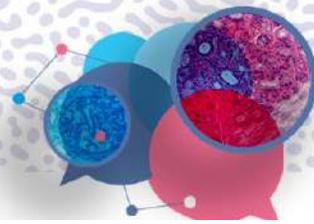
Contact pour le travail de recherche : lairez.o@chu-toulouse.fr

Contact pour le registre HEAR : mounira.kharoubi@aphp.fr et thibaud.damy@gmail.com.

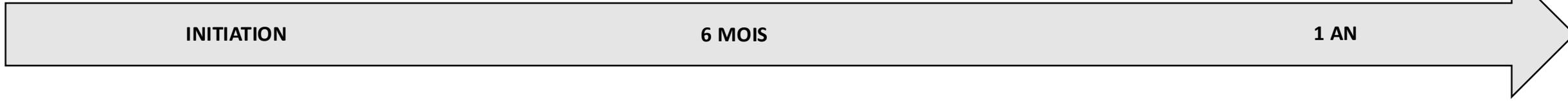
NB : Une formation aux ARC sera réalisée.

Cela implique pour le prescripteur

- 1- Lire le doc joint sur le CPC et avoir les données de suivi des patients à baseline et à 1 an de tafamidis (clinique, biologique et imagerie).
- 2- Expliquer au patient la procédure et la soumission à la RCP et bien-sûr le traitement
- 3- Présenter à la RCP et donc saisir dans ROFIM
- 4- Consentir à la cohorte prospective de HEAR, saisir la fiche ROFIM dans l'observatoire HEAR (nous n'avons pas pu faire autrement) imprimer la fiche HEAR et l'adresser au laboratoire qui fera la saisie (ils sont ok)...et de suivre les patients.



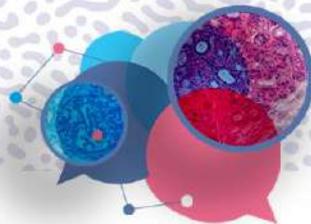
Collecte de données en vie réelle



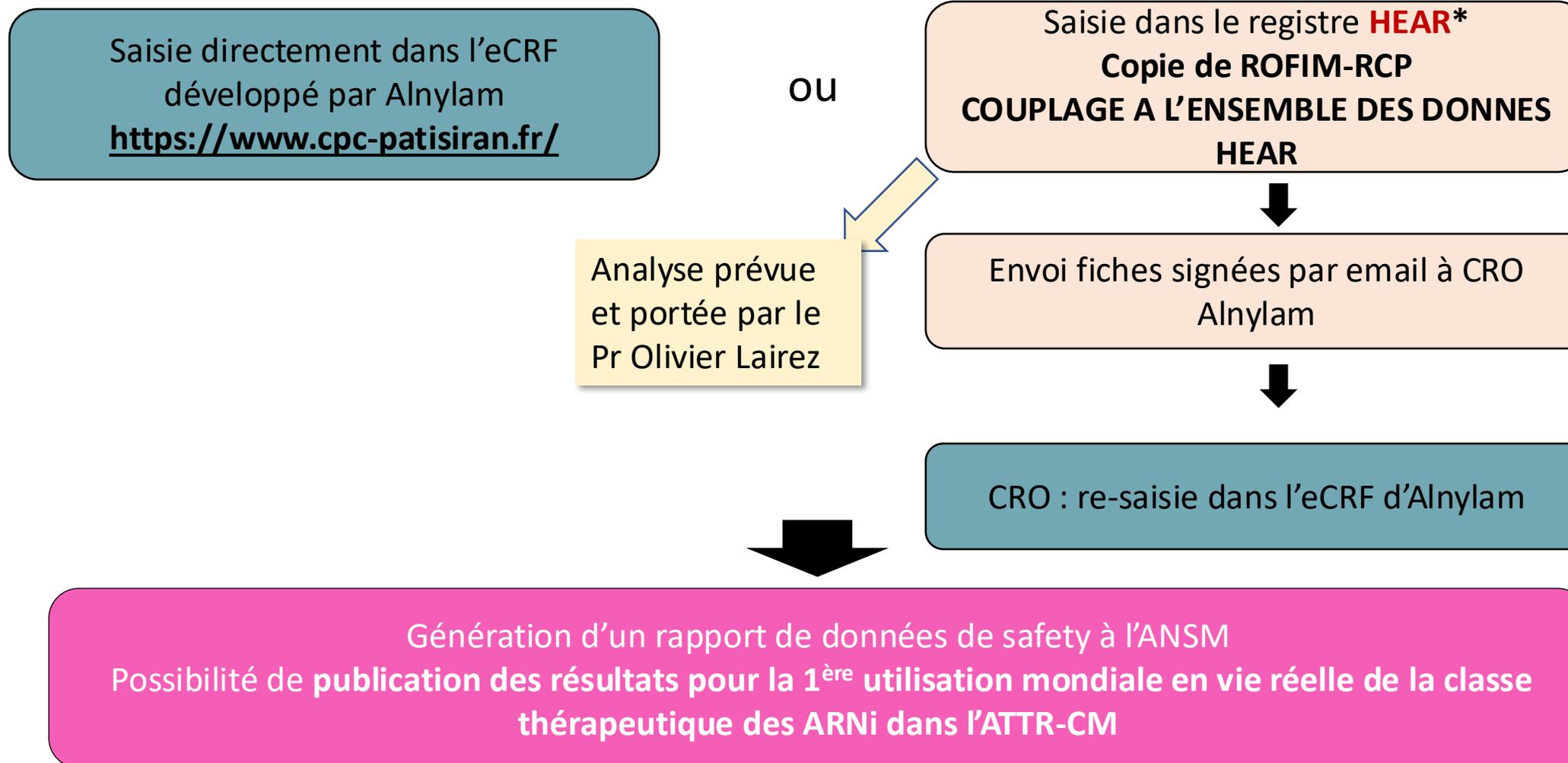
INITIATION		6 MOIS		1 AN	
Examens cliniques	Poids	Examens cliniques	Poids	Examens cliniques	Poids
	Taille		NYHA		NYHA
	NYHA	Examens biologiques	NT-proBNP ou BNP	Examens biologiques	NT-proBNP ou BNP
	TDM6		Troponine		Troponine
Score NAC	Créatinine		Créatinine		
Examens biologiques	NT-proBNP ou BNP	Echographie	Epaisseur myocardique	Echographie	Epaisseur myocardique
	Troponine		Grade de fonction diastolique		Grade de fonction diastolique
	Créatinine		FEVG		FEVG
Echographie	Epaisseur myocardique	Echographie	SLG	Echographie	SLG
	Grade de fonction diastolique		VES		VES
	FEVG				
	SLG				

Données **en gras** = données obligatoires

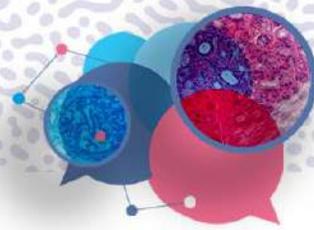
PUT-SP Cadre de prescription compassionnelle Onpattro (patisiran) 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion



Collecte des données : deux options, un objectif



- * pour les médecins participants



CPC – état des lieux

Discussion avec les Autorités

21 mai :
Publication ANSM
CPC

3 juin : 1^{ère} RCP
Amyloses
Cardiaques

22 juillet:
2^{ème} RCP

9 septembre: 3^{ème}
RCP Amyloses
Cardiaques

21 Octobre: 4^{ème} RCP
Amyloses Cardiaques

3 décembre :
5^{ème}RCP Amyloses
Cardiaques

janvier février mars avril mai juin juillet août septembre octobre novembre décembre



5 cas soumis



3 cas validés



6 cas soumis



4 cas validés



4 cas soumis



0 cas validés



8 cas soumis



4 cas validés



8 cas soumis



4 cas validés

Clinique		Biologique		Imagerie	
Nouvelle Hospitalisation pour IC en l'absence de facteurs déclenchants modifiables	56%	Augmentation de NT-proBNP (30% ou 300pg/mL)	78%	Augmentation de l'épaisseur myocardique (2mm)	11%
Augmentation de Classe NYHA	78%	Augmentation de Troponine (30%)	22%	Augmentation du grade de fonction diastolique	
Dégradation de Qualité de vie (déclin de 5-10 pts KCCQ ou 10% EQ-5D)	11%	Augmentation du Score NAC	56%	Changement de la fonction systolique (≥5% déclin de la FEVG, ≥5mL de déclin du VES, ≥1% augmentation du SLG)	89%
Déclin du TDM6 (30-40m)				Apparition ou aggravation de troubles conductifs	
Majoration de la dose de diurétiques de plus de 80mg au cours des 12 mois précédents	83%				

Profil des 9 patients validés en RCP saisis :

- Hommes, ~ 79 ans qui progressent sous tafamidis
- Amylose **sauvage** dans **67%** des cas
- Délai moyen depuis l'initiation à tafamidis : **3,5 ans**
- Classe **NYHA III (5cas), II (4 cas)**.
- NT-proBNP (pg/mL) : [435 ; 15 247]
 - Médiane : 4463 pg/ml
- FEVG (%) : [25 ; 65]
- Epaisseur myocardique (mm) : [13 ; 22]
- SLG (%) : [-1,3 ; -7,5]



Profils des patients ré-orientés

- Patient éligible aux essais cliniques en cours : DepleTTR, NovoNordisk...
- Patients trop sévères
- Patients dont la progression d'IC ne serait pas liée à l'amylose mais à la cardiopathie sous-jacente (FA, TR, Désynchro, Insuffisance Rénale...)

RCP

Amyloses Cardiaques

www.reseau-amylose.org
En cas de doute sur un patient,
contactez-nous !

thibaud.damy@gmail.com /
lairez.o@chu-toulouse.fr /
erwan.donal@chu-rennes.fr /
silvia.oghina@aphp.fr





Que veut dire « Disease Progression » : la limite du consensus ?

Aggravation d'une IRC ?
Passage en Fibrillation atriale

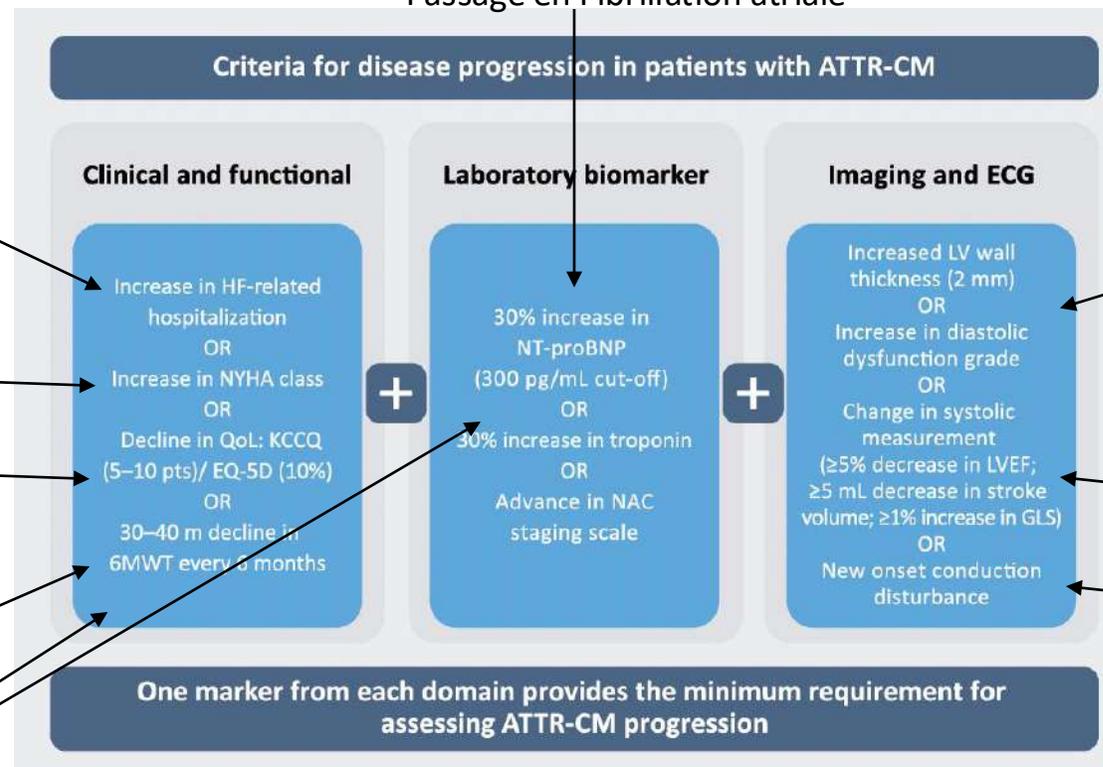
Ecart de régime ? Evènement
médical intercurrent (FA, etc.) ?

Déconditionnement ?

Atteinte systémique ?

Atteinte ostéoarticulaire /
neuropathie ?

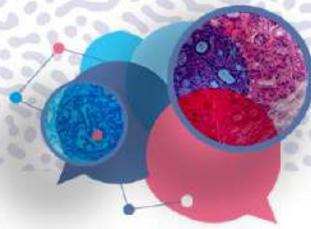
Fuite tricuspide massive
Dysfonction VD



Impact d'une HTA concomitante ?

Impact d'une cardiopathie
ischémique ?

Evolutivité autonome de l'atteinte
conductive ?



Conclusion

- **Patisiran : 1^{ère} génération d'ARNi**
 - Apollo B : étude avec un critère primaire fonctionnel
 - Pas de demande d'AMM en cours
 - Un CPC uniquement pour les patients progressant sous tafamidis ou intolérants
- **Vutrisiran : 2^{ème} génération d'ARNi**
 - Helios B : étude avec un critère primaire de morbi-mortalité
 - La suite à venir...

Cardiac Amyloidosis Referral Center (Rare Disease Network)

Cardiologists Team

Cardiologist: T Damy, S Oghina, A Zaroui, S Guendouz, A Galat, S Mallet, GDS Chadha, M Hentati, E Charbonneau, S Odouard, A Copie, E Teiger
Rythmologist: N Lellouche, T Moulin, K Ramoul, N Elbaz, S Rouffiac, V Ouazana

Coordination - Quality of Life

Healthcare pathway: C Henrion, Anaïs
Referral center secretariat: I Vallat
IDE amyloidosis coordination: S Maupou
Psychology: J Pompougnac



Clinical Research Team/HEAR

Study engineer: M Kharoubi,
Research assistant: Ani, Dilan, Saafa, Sarah, Benoît, Lola



Medicine Multidisciplinary Network

Neurology: V Planté-Bordeneuve, T Gendre
Neuromuscular disease: S Souvannanorath
Nephrology: V Audard, H Sakhi
Haematology: F Lemmonier, K Belhadj, J Dupuis, F Le Bras, R Gounot, M Van Den Akker
Internal medicine: M Michel
Hepatology: V Leroy, A Sessa
Geriatrics: A Broussier, N Liu, N Marie Nelly
Genetic: B Funalot, B Hébrard, C Nativelle
Rhumato : S Guignard
Orthopédie : O Pidet

Amyloidosis Diagnosis and Monitoring Platforms

Electrophysiology: JP Lefaucheur
Pathology: E Poullot, C Charpy, A Moktefi
Sequencing: P Fanen, M Konyukh
Immuno-biology: V Frenkel, H Abroud, A Beldi Ferichou
Radiology: V Tacher, I Sifaoui
Nuclear medicine: E Itti, L Lerman

INSERM U955 Clinical Epidemiology in Aging

Florence Canoui-Poitrine
Etienne Audureau
Charlotte Lafont

HF Telemonitoring

Coordination: E Sarre, A Duchenne
Nurses: A Gauchard, M Frelat, S Dias, C Lecerf
Cardiologist : L Hittinger

UMR CNRS 8256, INSERMU1164

Onnik Agbulut
Ekaterinii Kordeli
France Lam