



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

PATISIRAN

Nom commercial :

ONPATTRO®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 4

Création : Aout 2019

Révision : Mai 2024

INDICATION AMM

- **Traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose ATTRh), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.**

AMM européenne

■ 27/08/2018

Avis HAS/CT

■ 20/03/2019 (agrément aux collectivités); 08/01/2020 (prise en charge en ville)

SMR important ; ASMR III (modérée) dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

Agrément aux collectivités

■ JO 04/12/2020

Prise en charge en sus

■ JO 04/12/2020

Place dans la stratégie thérapeutique : Traitement de 1^{ère} intention dans l'indication de l'AMM européenne.

Onpattro® est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Pertinence scientifique :

► **APOLLO** (ALN-TTR02-004), étude de phase III, de supériorité, randomisée, double aveugle menée chez des patients atteints d'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR) étudiant l'efficacité de Patisiran (n=148) versus un placebo (n=77).

Le critère de jugement principal est la variation du score mNIS+7¹ à 18 mois. L'amélioration de ce critère a été observée chez 56,1% des patients dans le groupe Patisiran contre 3,9% des patients dans le groupe placebo. Il existe une différence intergroupe de 34 points en faveur du patisiran.

► **ALN-TTR02-002** (et son suivi **ALN-TTR02-003**), étude de phase II, en ouvert menée chez des patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyréline étudiant la tolérance du patisiran selon les doses sur 28 jours. Ces études ont permis de préconiser une prémédication systématique à base de corticoïdes, paracétamol et antihistaminiques.

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (EX-RTU)

- **Traitement de l'amylose à transthyréline de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie évolue malgré un traitement par tafamidis ou intolérants à ce dernier.**

ANSM/ Protocole de suivi :

■ 17/05/2024 : Début du CPC pour une durée de trois ans.

Pertinence scientifique :

► **APOLLO B** (NCT03997383), étude globale de phase 3, randomisée et multicentrique étudiant l'efficacité et la sécurité du patisiran (n= 181) versus placebo (n= 178) chez des patients adultes atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le 6-MWT (test de marche de 6 minutes). Les patients du groupe placebo ont montré un déclin régulier de leur capacité fonctionnelle, avec un changement médian de la distance 6-MWT au mois 12 de -21,35 mètres par rapport à l'état initial. Une diminution plus faible de -8,15 mètres a été observée avec le patisiran. La séparation entre les groupes de traitement a été observée au mois 9 et a atteint un résultat statistiquement significatif au mois 12 (estimation Hodges-Lehmann [HL] de la différence médiane, 14,693 mètres ; p=0,0162).

¹ mNIS+7 : Modified Neuropathy Impairment Score +7 : échelle de l'atteinte neurologique sur 304 points (un score élevé indique une atteinte neurologique importante) évaluant les 5 composants suivants :

- NIS-W (Weakness) sur 192 points évaluant la force motrice des membres supérieurs, inférieurs, et des nerfs crâniens,

- NIS-R (Reflexes) sur 20 points évaluant les réflexes de 5 muscles (biceps et triceps brachiaux, muscle brachioradial, quadriceps et biceps suraux),

- Somme des tests de la conduction nerveuse (nerfs sensitifs sural, ulnaire et fonction motrice des nerfs tibial, ulnaire et fibulaire), entre 0 et 2 points pour chaque site aboutissant à un score maximal de 10 points,

- QST score (quantitative sensory testing) : sensibilité à la pression et à la douleur/chaueur par zone corporelle, score sur 80 points,

- Score en fonction du test de la tension artérielle orthostatique, sur 2 points (système nerveux autonome).

Le mNIS+7 correspond à l'agrégation du score clinique validé NIS (composé des 4 sous scores : NIS-W, NIS-C (nerfs crâniens), NIS-R et NIS-S (Sensation, de 0 à 32 points) et d'indices neurophysiologiques ajoutés « m+7 » (test du système nerveux autonome, de conduction nerveuse des membres supérieurs et inférieurs et QST score). Le mNIS+7 est un score composé de 8 sous domaines, dont 4 correspondent à une évaluation clinique et 4 à une évaluation neurophysiologique. Une forte valeur traduit une forte atteinte polyneuropathique.



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

PATISIRAN

Nom commercial :

ONPATTRO®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 4

Création : Aout 2019

Révision : Mai 2024

Références :

Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.

Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, Gollob J, Coelho T. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2017 Sep 11;17(1):181. doi: 10.1186/s12883-017-0948-5.

Minamisawa M, Claggett B, Adams D, Kristen AV, Merlini G, Slama MS, Dispenzieri A, Shah AM, Falk RH, Karsten V, Sweetser MT, Chen J, Riese R, Vest J, Solomon SD. Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, With Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: The APOLLO Study. *JAMA Cardiol*. 2019 Mar 16. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0849. [Epub ahead of print]

Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):431-443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831.

Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, Schmidt H, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnav A, Gollob J, Adams D. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Sep 4;10:109. doi: 10.1186/s13023-015-0326-6.

[Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis, MS Maurer, et al The New England Journal of Medicine, October 26, 2023 Vol 389 NO. 17](#)