Cadre de prescription compassionnelle

Onpattro (patisiran) 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

(PUT-SP)

le CPC	
Spécialité(s)	Onpattro 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.
DCI	Patisiran
Indication du CPC	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 intolérants à ce dernier.
Date du CPC	*21 mai 2024*
Périodicité des rapports de synthèse	12 mois
Renseignements administratifs	
laboratoire	Alnylam France SAS Cellule CPC PATISIRAN Tél : 0800 88 18 70 Fax : 02 46 99 03 55 Email : cpc-patisiran@euraxipharma.fr Internet : www.cpc-patisiran.fr
Contact à l'ANSM	cpc@ansm.sante.fr
CRPV en charge du suivi du cadre de prescription compassionnelle, le cas échéant	Nice

Dernière date de mise à jour : *mai 2024.*

Sommaire

1. LE(S) MEDICAMENT(S) 4

2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES 85

Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC 97

3. ANNEXES 119

ANNEXE 1 : Fiches d'initiation et de suivi des patients et de collecte de données* 119

ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques 2013

ANNEXE 3 : Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle 3014

ANNEXE 4 : Note d'information sur le traitement des données personnelles 3316

ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables 4020

ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC 4222

ABREVIATIONS

AAP : autorisation d'accès précoce

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATTR : amylose à transthyrétine

ATTRv ou hATTR : amylose à transthyrétine héréditaire

ATTRwt : amylose à transthyrétine sauvage

BDPM : base de données publique des médicaments

CPC : cadre de prescription compassionnelle

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

NYHA : New York Heart Association

PUT-SP : protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

RCP^2 : réunion de concertation pluridisciplinaire Réseau Amylose Cardiogen

RCP^3 : réunion de concertation pluridisciplinaire Neuropathies Amyloïdes Filnemus

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RGPD : règlement général sur la protection des données

Score NAC : score du National Amyloidosis Centre

SLG : strain longitudinal global

TTR : transthyrétine

VES : volume d'éjection systolique

LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'ANSM (cf. annexe 6 : Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC).

1. LE MEDICAMENT

Spécialité(s) concernée(s)

Onpattro (patisiran) 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.

Caractéristiques du médicament

Onpattro contient du patisiran, un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, qui cible spécifiquement une séquence conservée génétiquement dans la région 3' non traduite de tous les ARNm variants et de type sauvage de la TTR. Le patisiran est formulé en nanoparticules lipidiques pour délivrer le pARNi aux hépatocytes, la principale source de protéine TTR dans la circulation. Grâce à un processus naturel appelé interférence ARN (ARNi), le patisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR dans le foie, ce qui entraîne une diminution du taux sériques de protéine TTR.

Onpattro a obtenu une AMM par procédure centralisée le 27/08/2018 et est commercialisé en France depuis décembre 2018, ainsi que dans la majorité des pays de l'Union européenne.

Dans le cadre de son AMM, Onpattro est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR ou ATTRv), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. Il est inscrit sur liste I des substances vénéneuses et soumis à prescription hospitalière. La prescription est réservée aux spécialistes en neurologie. Les 3 premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.
En outre, le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose.

Indication et conditions d'utilisation dans le CPC

Le présent CPC vise à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation de Onpattro, (patisiran) **dans le 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.**

Dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, l'efficacité et la sécurité de Onpattro, sont présumées au regard des données disponibles à ce jour (cf. argumentaire en annexe 2).

Dans ce CPC, la prescription pourra se faire selon les critères d'éligibilité suivants :

- prise de tafamidis à la dose optimale de 61mg /jour depuis plus de un an et bonne observance (sauf pour les patients intolérants au tafamidis),

- progression évaluée sur l'évolution de trois critères combinés : clinique, biologique, d'imagerie, comme recommandé par le consensus d'experts[1] de l'ESC ATTR-CM de 2021. Tous les critères de progression sont détaillés dans la fiche d'initiation. Conditions de traitement optimales : état hémodynamique stable, âge physiologique compatible avec une injection IV toutes les 3 semaines (autonomie, absence de fragilité), espérance de vie > 1 an.

Ces critères d'éligibilité doivent être validés pour chaque patient dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire des filières maladies rares spécialisées (RCP[2] Réseau Amylose Cardiogen ou RCP[3] Neuropathies Amyloïdes Filnemus).

A noter : concernant la RCP Filnemus, qui prend en charge des patients atteints d'ATTR héréditaire, seules les atteintes cardiaques sont concernées par ce PUT. Les patients qui relèvent de l'AMM actuelle du patisiran (« indiqué 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 ») sont exclus de ce PUT.

Outre le présent protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi, il est impératif que le médecin prescrivant Onpattro dans le CPC prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62111751).

Une brochure prescripteur a également été validée pour Onpattro dans le cadre de son AMM afin de réduire les risques liés à l'administration à domicile. Cette brochure sera remise au médecin prescripteur par le laboratoire Alnylam France pour ce CPC et est également disponible au lien suivant : https://ansm.sante.fr/tableau-marr/patisiran.

Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée d'Onpattro est de 300 microgrammes par kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines.

La posologie est calculée d'après le poids corporel actuel du patient. Pour les patients de poids ≥ 100 kg, la posologie maximale recommandée est de 30 mg.

Une supplémentation en vitamine A à la dose d'environ 2 500 UI de vitamine A par jour est recommandée pour les patients traités par Onpattro.

Prémédication requise

Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration d'Onpattro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP)(voir rubrique 4.4 du RCP). Chacun des médicaments suivants doit être administré le jour de la perfusion d'Onpattro, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion :

- Corticoïdes intraveineux (10 mg de dexaméthasone ou son équivalent)
- Paracétamol oral (500 mg)
- Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphénhydramine ou son équivalent)
- Antihistaminique H2 par voie intraveineuse (50 mg de ranitidine ou son équivalent)

Pour les médicaments non disponibles ou non tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale.

[1] Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. juin 2021;23(6):895-905

[2-3] Réunions de Concertation Pluridisciplinaire :
https://reseau-amylose.org/jesuissoignant/rcp-nationale-amyloses-cardiaques
https://www.filnemus.fr/rcp

Si le tableau clinique le justifie, la corticothérapie peut être diminuée par palier ne dépassant pas 2,5 mg jusqu'à une dose minimum de 5 mg de dexaméthasone (IV), ou équivalent. Les patients doivent recevoir au moins 3 perfusions IV consécutives d'Onpattro, sans survenue de RLP avant toute réduction de la prémédication par corticoïdes.

Des doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou plusieurs médicaments utilisés en prémédication peuvent être administrées, si nécessaire, pour réduire le risque de RLP.

Populations particulières
Cf. rubrique 4.2 du RCP de l'AMM

Mode d'administration

Onpattro est destiné à un usage intraveineux.

- Onpattro doit être dilué avant la perfusion intraveineuse.
- Une ligne de perfusion dédiée contenant un filtre en polyéthersulfone (PES) de 1,2 micron pour perfusion en ligne doit être utilisée. L'ensemble du matériel et des lignes de perfusion doivent être exempt de di(2-éthylhexyle)phtalate (DEHP).
- La solution diluée d'Onpattro doit être perfusée par voie intraveineuse, sur une durée de 80 minutes environ, à un débit initial de perfusion d'environ 1 mL/min pendant les 15 premières minutes, suivi d'un débit augmenté à environ 3 mL/min pour le reste de la perfusion. La durée de la perfusion pourra être prolongée en cas de RLP.
- Onpattro doit être administré par le biais d'une ligne d'accès veineux à écoulement libre. Le site de perfusion doit être contrôlé pour déceler toute infiltration éventuelle pendant l'administration. Une suspicion d'extravasation doit être prise en charge conformément aux pratiques standard locales pour les agents non-vésicants.
- Le patient doit être surveillé pendant la perfusion et, si le tableau clinique le justifie, après la perfusion.
- À l'issue de la perfusion, la ligne d'administration intraveineuse doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour avoir l'assurance que tout le médicament a été administré.

La perfusion d'Onpattro à domicile peut être envisagée pour les patients qui ont bien toléré au moins 3 perfusions en l'établissement de soins. La décision d'administrer des perfusions à domicile pour un patient doit être prise après évaluation et recommandation du médecin référent. Les perfusions à domicile doivent être effectuées par un professionnel de santé.

La décision de poursuivre le traitement doit être prise selon l'appréciation du médecin, en fonction de l'évaluation globale des bénéfices et des risques.

Contre-indications

Cf. rubrique 4.3 du RCP

Mises en Garde/Précautions d'Emploi :

Cf. rubrique 4.4 du RCP

Effets indésirables

Dans l'étude APOLLO-B, les spasmes musculaires, les réactions liées à la perfusion et les arthralgies étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par ONPATTRO. Un patient (0,6 %) a arrêté ONPATTRO en raison d'une réaction liée à la perfusion.

Le profil de sécurité d'ONPATTRO était cohérent dans tous les sous-groupes de la classe NYHA, du type d'amylose ATTR sauvage (ATTRwt) ou héréditaire (ATTRv ou hATTR), de

l'utilisation initiale du stabilisateur de la TTR, du poids, de l'âge, du sexe, de la race et de la région géographique.

Les effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients du groupe traité par ONPATTRO et survenus au moins 3 % plus fréquemment que dans le groupe traité par placebo dans l'étude APOLLO-B sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Effets indésirables	ONPATTRO N=181 %	Placebo N=178 %
Spasmes musculaires	13	7
Réactions liées à la Perfusion	12	9
Arthralgie	11	7

Autres effets indésirables au cours des essais cliniques

Des extravasations ont été observées dans moins de 0,5 % des perfusions dans toutes les études cliniques, y compris dans les cas signalés comme graves. Les signes et symptômes comprenaient une phlébite ou une thrombophlébite, un gonflement au site de perfusion ou d'injection, une dermatite (inflammation sous-cutanée), une cellulite, un érythème ou une rougeur au site d'injection, une sensation de brûlure ou une douleur au site d'injection.

Cf. rubrique 4.8 du RCP

Conditions de prescription et de délivrance du CPC

Le traitement doit être instauré après avis favorable obtenu dans le cadre d'une RCP de filières concernées (Réseau Amylose Cardiogen ou Neuropathies Amyloïdes Filnemus).

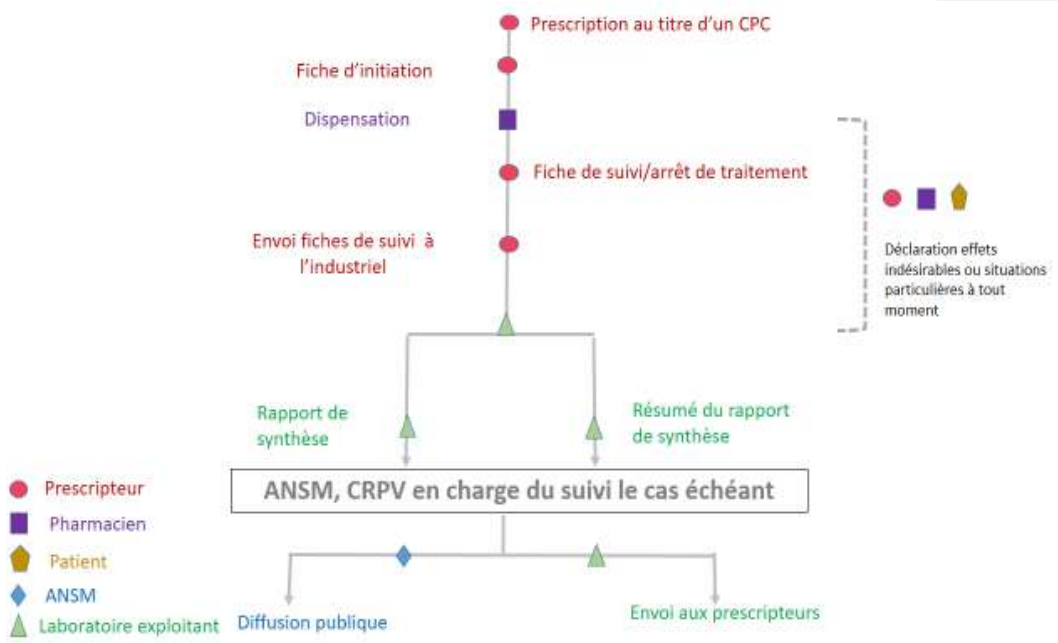
Dans le CPC, Onpattro est soumis à prescription hospitalière. Sa prescription est réservée aux spécialistes en cardiologie.

Les 3 premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.

> En complément des conditions de prescription et de délivrance, se rapporter au chapitre « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES

Suivi des patients traités avec collecte de données



Calendrier des visites et du suivi des patients

Visites	**Initiation**	**Suivi du traitement** *M6, M18*	**Suivi du traitement** *M12, M24*	**Arrêt du traitement**
Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	X			
Fiche d'initiation de traitement : collecte de données sur l'éligibilité, les caractéristiques des patients et les conditions d'utilisation	X			
Validation de l'éligibilité du patient en RCP nationale	X			
Données sur l'évolution clinique, biologique, d'imagerie (selon les visites : hospitalisation, classe NYHA, TDM6, Qualité de vie, NT-proBNP, troponine, épaisseur myocardique, FEVG, VES, SLG, ECG) Voir le détail dans les fiches	X	X	X	X
Conditions d'utilisation (posologie et traitements concomitants)	X	X	X	X
Suivi des effets indésirables/situations particulières + portail de signalement https://signalement.social-sante.gouv.fr		X	X	X
Fiche de suivi semestriel de traitement : collecte de données d'efficacité, de tolérance et des conditions d'utilisation		X		

Fiche de suivi annuel de traitement : collecte de données d'efficacité, de tolérance et des conditions d'utilisation			X	
Fiche d'arrêt définitif de traitement : collecte de données d'efficacité, de tolérance et des conditions d'utilisation				X
Autre :				
En raison de l'administration concomitante de vitamine A et de l'absence de données sur l'utilisation du patisiran chez la femme enceinte : Réalisation de tests de grossesse mensuels pour les femmes en âge de procréer Méthode contraceptive efficace (mise en place pour les femmes en âge de procréer et pour les hommes ayant une (des) partenaire(s) en âge de procréer)	X (tous les mois) X (14 jours avant la 1ere dose à 12 semaines après la dernière)			

Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC

Rôle du prescripteur

Les patients qui auraient débuté le traitement par Onpattro pour l'indication visée par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis au titre du CPC.

Le CPC implique le strict respect des mentions définies figurant dans le présent PUT-SP, notamment les critères de prescription, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités.

Le prescripteur doit compléter les fiches de suivi (cf. annexe 1). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication du CPC et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Initiation

Le prescripteur :
- prend connaissance du présent CPC et vérifie les critères de prescription d'Onpattro dans ce cadre,
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP annexé à l'AMM),
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par ce médicament, et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (annexe 3 et annexe 4),
- informe le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (annexe 1),
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient et inscrit la procédure suivie dans le dossier médical.

Suivi

Les patients sont régulièrement suivis à partir de la visite d'initiation et pour toute la durée du traitement. Le suivi est réalisé au minimum tous les 6 mois. Le médecin prescripteur collecte les données de suivi prévues dans les fiches de suivi semestriel, annuel, arrêt définitif (annexe 1).

En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, un formulaire de déclaration d'effet indésirable est également rempli par le prescripteur.

Rôle du pharmacien

Le pharmacien prend connaissance du CPC et assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin.

En cas de survenue d'un effet indésirable, le pharmacien le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

Modalités de collecte et exploitation des données

Dans le cadre de la prescription compassionnelle de Onpattro, le médecin prescripteur recueille des informations sur les patients dont il assure le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

Il doit compléter régulièrement les fiches d'initiation et de suivi (annexe 1) et les adresser au laboratoire.

Les données collectées par le prescripteur dans le contexte du CPC sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM tous les 12 mois, ainsi qu'à la fin du CPC. Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr

Les rapports périodiques annuels ainsi que leur résumé sont rédigés par Alnylam France SAS et transmis à l'ANSM en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nice. Le résumé de ces rapports sera publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Traitement des données personnelles

Le traitement par un médicament dans le cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant la santé des patients.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives au traitement des données personnelles dans l'annexe 4 : « Note d'information sur le traitement des données personnelles ».

Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante EUdataprivacy@alnylam.com.

3. ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiches d'initiation et de suivi des patients et de collecte de données

Fiche d'initiation de traitement

ONPATTRO

A remplir par le prescripteur

Date de la visite : _ _/_ _/_ _ _ _

Identification du patient

Nom du patient (*3 premières lettres*) : | _ | _ | _ | Prénom (*2 premières lettres*) : | _ | _ |

Validation de l'éligibilité du patient en RCP nationale (= avis favorable) : ☐ oui

Information au prescripteur : la validation de l'éligibilité du patient au CPC en RCP nationale est obligatoire.

- traitement débuté :

☐ Au titre du CPC

☐ Avant la mise en place du CPC

DEMOGRAPHIE & CARACTERISTIQUES PATIENT
Sexe : ☐ H ☐ F Date de naissance du patient : |__|__|/|__|__|__|__| *mm/aaaa* Dans le cas où le patient est une femme de moins de 55 ans, vous devez vous assurer d'une contraception efficace (cf ; section 4.6 du RCP) Date du diagnostic : |__|__|/|__|__|__|__| *mm/aaaa* Amylose à TTR : ☐ sauvage ☐ mutée *(confirmée par un test génétique)* ☐ Patient intolérant au tafamidis 61 mg **Ou** ☐ Maintien du tafamidis 61 mg Date d'initiation du tafamidis 61 mg (> 1 an) *:* |__|__|/|__|__|__|__| *mm/aaaa*

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

EXAMEN CLINIQUE

Poids : |__|__|__|kg Taille : |__|__|__| cm

Classe NYHA à l'état stable si patient progresseur sous tafamidis : ☐II ☐III

Classe NYHA à l'état stable si patient intolérant au tafamidis: ☐I ☐II ☐III

TDM6 (m) :

Score NAC ☐1 ☐2 ☐3

EXAMENS BIOLOGIQUES

NT-proBNP (pg/mL ou ng/L) : **OU** BNP (pg/mL ou ng/L)

Troponine (pg/mL ou ng/L) : Troponine I : **OU** Troponine T :
OU
Troponine hypersensible (pg/mL ou ng/L) : Troponine I HS : **OU** Troponine T HS:

Créatinine (µmol/L) :

ECHOGRAPHIE

Épaisseur myocardique maximale (mm) : _ _ mm
Grade de fonction diastolique : ☐ I ☐ II ☐ III
FEVG (%) :
Strain longitudinal global - SLG (%) :
Volume d'éjection Systolique - VES (mL) :

TRAITEMENT par ONPATTRO

Date de l'administration d'Onpattro : |__|___|/|__|__|/20|__|
Dose totale administrée en mg : |__|___| Nombre de mg de patisiran = poids du patient (kg) x 0,3
Traitements associés / Posologie : - - - -

Médecin prescripteur

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital :

☐ CHU ☐ CHG ☐ établissement de santé privé

Numéro FINESS : _____
Tél : Numéro de téléphone.

E-mail : xxx@domaine.com

Date : _ _/_ _/_ _ _ _

Cachet et signature du médecin :

Fiche de suivi semestriel de traitement (Initiation + 6M ou +18M)

A remplir par le prescripteur

Date de la visite : _ _/_ _/_ _ _ _

Identification du patient

Nom du patient (*3 premières lettres*) : | _ | _ | _ | Prénom (*2 premières lettres*) : | _ | _ |

No patient (n° centre – ordre de création patient) _____- _____

| _ | _ |

EXAMEN CLINIQUE
Poids : |__|__|__|kg Classe NYHA : ☐I ☐II ☐III ☐IV
EXAMENS BIOLOGIQUES
NT-proBNP (pg/mL ou ng/L) : OU BNP (pg/mL ou ng/L) : Troponine (pg/mL ou ng/L) : Troponine I : OU Troponine T : OU Troponine hypersensible (pg/mL ou ng/L) : Troponine I HS : OU Troponine T HS : Créatinine (µmol/L) :
Traitements associés / Posologie : - - - - - Maintien du tafamidis 61mg : ☐ oui ☐ non

Effet(s) indésirable(s)/ Situation(s) particulière(s)

Y a-t-il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) immédiat(s) ou une situation particulière à déclarer ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, procéder à leur déclaration auprès du CRPV géographique via le système national de déclaration : www.signalement.social-sante.gouv

Signes de progression de la maladie depuis la mise sous Patisiran : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, ☐ Biologiques (NT-proBNP/BNP ou troponine avec majoration ≥ 30%)

☐ Autres (à compléter) :

Identification du prescripteur

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital :
☐ CHU ☐ CHG ☐ établissement de santé privé

Numéro FINESS : _____

Tél : Numéro de téléphone.
E-mail : xxx@domaine.com

Date : _ _/_ _/_ _ _ _

Cachet et signature du médecin

Fiche de suivi annuel de traitement (Initiation + 12M ou +24M)

A remplir par le prescripteur

Date de la visite : _ _/_ _/_ _ _ _

Identification du patient

Nom du patient (*3 premières lettres*) : | _ | _ | _ | Prénom (*2 premières lettres*) : | _ | _ |

N° patient (n° centre – ordre de création patient) _____- _____

EXAMEN CLINIQUE
Poids : |__|__|__|kg Classe NYHA : ☐I ☐II ☐III ☐IV TDM6(m) :
EXAMENS BIOLOGIQUES
NT-proBNP (pg/mL ou ng/L) : OU BNP (pg/mL ou ng/L) Troponine (pg/mL ou ng/L) : Troponine I : OU Troponine T : OU Troponine hypersensible (pg/mL ou ng/L) : Troponine I HS : OU Troponine T HS: Créatinine (µmol/L) :
ECHOGRAPHIE
Épaisseur myocardique maximale (mm) : Grade de fonction diastolique : ☐ I ☐ II ☐ III FEVG (%) : SLG (%) : VES (mL) :
Traitements associés / Posologie : - - - - - Maintien du tafamidis 61mg : ☐ oui ☐ non

Effet(s) indésirable(s)/ Situation(s) particulière(s)

Y a-t-il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) immédiat(s) ou une situation particulière à déclarer ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, procéder à leur déclaration auprès du CRPV géographique via le système national de déclaration : www.signalement.social-sante.gouv

Signes de progression de la maladie depuis la mise sous Patisiran: ☐ Oui ☐ Non

Si oui,

☐ Diminution distance de marche (TDM6 : -30m)

☐ Majoration de la classe NYHA

☐ Majoration du NTproBNP/BNP ou de la troponine de 30%

☐ Epaisseur myocardique (+2mm)

☐ Changement de la fonction systolique (FEVG (-5%), Strain LG (+1%))

☐ Autres (à compléter) :

Identification du prescripteur

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital :
☐ CHU ☐ CHG ☐ établissement de santé privé

Numéro FINESS : _____

Tél : Numéro de téléphone.
E-mail : xxx@domaine.com

Date : _ _/_ _/_ _ _ _

Cachet et signature du médecin :

Fiche d'arrêt définitif de traitement

A remplir par le prescripteur

Date de l'arrêt définitif de traitement : _ _/_ _/_ _ _ _

Identification du patient

Nom du patient (*3 premières lettres*) : | _ | _ | _ | Prénom (*2 premières lettres*) : | _ | _ |

N° patient (n° centre – ordre de création patient) _____- _____

Date de dernière administration d'Onpattro |__|__||__|__||__|__|__|__|

(jour / mois / année)

Dose totale administrée en mg |__|____|

Traitements associés / Posologie :

-
-
-
-
-

Maintien du tafamidis 61mg : oui / non

Raisons de l'arrêt du traitement

☐ Arrêt du CPC
☐ Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement *
☐ Progression de la maladie

Signes de progression de la maladie : ☐ Oui ☐ Non

Si oui,

☐ Diminution distance de marche (TDM6 : -30m)

☐ Majoration de la classe NYHA

☐ Majoration du NTproBNP/BNP ou de la troponine de 30%

☐ Epaisseur myocardique (+2mm)

☐ Changement de la fonction systolique (FEVG (-5%), Strain LG (+1%))

☐ Autres (à compléter) :

☐ Effet thérapeutique non satisfaisant
☐ Décès
- ➔ Date du décès : _ _/_ _/_ _ _ _
- ➔ Raison du décès : ☐Décès lié à un effet indésirable *

☐ Décès lié à la progression de la maladie
☐ Autre raison :
_____
☐ Souhait du patient d'interrompre le traitement
☐ Grossesse**
☐ Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : _ _/_ _/_ _ _ _
☐ Autre, préciser : _____

* Procéder à la déclaration de l'effet indésirable auprès du CRPV géographique via le système national de déclaration : www.signalement.social-sante.gouv

** Il est recommandé de déclarer toute grossesse même sans effet indésirable via le portail de signalement signalement-sante.gouv.fr

Identification du prescripteur

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS : _____

Hôpital :
☐ CHU ☐ CHG ☐ établissement de santé privé

Numéro FINESS : _____

Tél : Numéro de téléphone.
E-mail : xxx@domaine.com

Date : _ _/_ _/_ _ _ _

Cachet et signature du médecin

ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques

APERÇU DE L'AMYLOSE A TRANSTHYRETINE

L'amylose à transthyrétine (amylose ATTR) est une maladie rapidement progressive, systémique, invalidante et finalement fatale, qui regroupe l'amylose sauvage (wild-type) ATTRwt et l'amylose héréditaire hATTR ou ATTRv[1, 2]. L'ATTRwt est associée au vieillissement et l'amylose ATTRv résulte de mutations génétiques du gène TTR. Le dépôt de TTR sous forme de fibrilles dans divers organes et tissus, notamment le cœur, les nerfs périphériques et le tractus gastro-intestinal, entraîne une morbidité et une mortalité progressives et chroniquement invalidantes. Les manifestations les plus courantes de l'amylose ATTR sont la cardiomyopathie et la polyneuropathie.

La TTR, également connue sous le nom de pré-albumine, est une protéine tétramérique produite par les hépatocytes, les plexus choroïdes et la rétine[3]. Plus de 95 % de la TTR présente dans la circulation provient du foie.

Dans l'amylose ATTRwt et l'amylose ATTRv, la protéine TTR tétramérique est déstabilisée et se dissocie en dimères et en monomères, qui se replient mal et s'agrègent sous forme de fibrilles et de plaques amyloïdes dans l'espace extracellulaire de divers tissus[4] , notamment le cœur, le système nerveux périphérique, le tube digestif, les reins, le système nerveux central et l'œil, entraînant des lésions cellulaires et un dysfonctionnement des organes, avec les manifestations cliniques correspondantes.

Chez les patients atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie (ATTR-CM), l'infiltration de la matrice extracellulaire du cœur par les fibrilles amyloïdes de TTR provoque un épaississement de la paroi ventriculaire, une augmentation marquée de la rigidité des cavités et un dysfonctionnement diastolique. La fonction systolique est également altérée, comme le montre la déformation longitudinale anormale. La fraction d'éjection reste généralement normale jusqu'aux derniers stades de la maladie[5, 6]. L'infiltration amyloïde peut également perturber la conduction cardiaque et provoquer des arythmies[7,8].

Bien que l'amylose AL ait longtemps été la forme la plus fréquente d'amylose cardiaque, la prévalence en France des formes ATTR pourrait être sous-estimée. En effet, l'amylose héréditaire pourrait représenter à elle seule plus de 5% des cardiopathies hypertrophiques[9, 10]. De plus, des études récentes rapportent que l'amylose cardiaque ATTR représente 8% des cardiopathies hypertrophiques[11], 13% des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée[12] et 16% à 22% des sténoses aortiques[13]. Une récente étude, basée sur une analyse du SNDS entre 2011 et 2019 et publiée en 2023, a permis d'estimer le nombre d'ATTR-CM en France diagnostiqués à 8950 patients[14].

Actuellement, le seul produit autorisé pour traiter les patients atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie est le tafamidis 61mg, qui est un stabilisateur de la TTR. Le tafamidis se lie à la TTR au niveau des sites de liaison de la thyroxine, stabilisant le tétramère et ralentissant la dissociation en monomères, l'étape limitant la vitesse du processus amyloïdogène[15]. L'approbation du tafamidis 61mg était basée sur les résultats de l'essai ATTR-ACT de phase 3 sur 30 mois vs placebo, dans lequel le tafamidis était associé à une réduction de la mortalité toutes causes confondues, à une réduction du taux d'hospitalisation CV et à un ralentissement du déclin de la capacité fonctionnelle (via le test de marche de 6 minutes :6-MWT) et de la qualité de vie (KCCQ-OS) par rapport au placebo chez les patients atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie héréditaire et de type sauvage[16]. Les effets du tafamidis sur la mortalité ont été observés après 18 mois de traitement[16]. En outre, bien que des améliorations aient été observées avec le traitement par le tafamidis par rapport au placebo au niveau du 6-MWT et du KCCQ, en moyenne, les patients traités par le tafamidis ont montré une progression constante et substantielle de la maladie par rapport aux valeurs initiales au cours de l'étude sur la base de ces paramètres, avec une aggravation moyenne par rapport aux valeurs initiales d'environ 55 mètres du 6-MWT et d'environ 8

points au niveau du KCCQ-OS dans le groupe tafamidis à 30 mois[16]. Par ailleurs, malgré des résultats significatifs *vs* placebo, à 30 mois 52% des patients traités par tafamidis avaient été hospitalisés pour cause cardio-vasculaire, et la mortalité parmi les patients traités restait de 30%[16].

Malgré l'existence d'une thérapie approuvée pour l'amylose ATTR avec cardiomyopathie, il reste un besoin non satisfait défini par une réponse que l'on peut juger incomplète chez certains patients. Certains patients peuvent également être intolérants au traitement.

DONNÉES SUR ONPATTRO (PATISIRAN)

Le patisiran est un ARNi spécifique de la TTR, formulé dans une nanoparticule lipidique pour administration IV[17]. L'ARNi patisiran est conçu pour cibler et cliver une région hautement spécifique de l'ARNm de la TTR, entrainant ainsi une diminution rapide et maintenue dans le temps de la production de la protéine TTR circulante, qu'elle soit de type sauvage ou mutée avec une puissance similaire.

La formulation en nanoparticules lipidiques du patisiran permet la délivrance spécifique de l'ARNi aux hépatocytes, où il se lie et active le complexe de silençage induit par l'ARN (RISC). En supprimant la production hépatique de la protéine TTR, l'ARNi patisiran va empêcher la formation et l'accumulation de nouveaux dépôts amyloïdes favorisant ainsi la stabilisation ou l'élimination des dépôts amyloïdes de TTR existants[18, 19]. Il en résulte une stabilisation ou une amélioration des manifestations de cardiomyopathie, de polyneuropathie et de l'état de santé général des patients atteints d'amylose ATTR.

Les données d'efficacité et de sécurité qui soutiennent l'indication du traitement de la cardiomyopathie chez les patients atteints d'amylose ATTR proviennent de l'étude Apollo B, une étude pivot de phase 3 en cours qui se déroule en 2 périodes :

- Une période de 12 mois randomisée, contrôlée versus placebo en double-aveugle qui a évalué l'efficacité de 0,3 mg/kg de patisiran IV q3W
- Une période d'extension ouverte (OLE) en cours (appelée Apollo B OLE), qui évalue la sécurité à long terme du patisiran jusqu'à 36 mois chez les patients qui ont terminé la période Apollo B en double aveugle.

Les données d'efficacité au mois 12 de l'étude de phase 3 Apollo B et toutes les données de sécurité disponibles de l'étude Apollo B sont présentées ci-dessous.

L'étude Apollo B est une étude globale de phase 3, randomisée et multicentrique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du patisiran chez des patients adultes atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie. Pendant la période de 12 mois en double-aveugle, les patients ont été randomisés 1:1 entre le patisiran 0,3 mg/kg et le placebo, administré en perfusion IV une fois toutes les 3 semaines (q3w). La randomisation a été stratifiée en fonction du traitement par tafamidis à la baseline (oui vs non), du type d'amylose (amylose ATTRwt avec cardiomyopathie vs amylose ATTRv avec cardiomyopathie), et de la classification NYHA I ou II et de l'âge < 75 ans vs tous les autres. Pendant la période en ouvert, toujours en cours, tous les patients ont été traités par patisiran à raison de 0,3 mg/kg IV toutes les 3 semaines.

L'étude Apollo B a inclus 360 patients randomisés représentatifs de la population mondiale de patients atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie, incluant un large spectre de sévérité de la maladie et un large éventail de génotypes *TTR* et d'autres manifestations de la maladie. Les patients ont été randomisés et traités dans 69 centres d'étude dans 21 pays d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Amérique du Sud, d'Asie et d'Australie. Sur les 360 patients randomisés (1:1), 181 ont reçu le patisiran et 178 le placebo. Douze patients français ont été inclus par 3 centres hospitaliers dans cette étude de phase 3.

339 patients au total (94,2 %) ont terminé la période en double aveugle (172 dans le groupe patisiran, 167 dans le groupe placebo). Parmi les patients qui ont interrompu l'étude pendant cette période, les raisons de l'interruption étaient similaires entre les groupes. Les données

démographiques de base étaient similaires entre le groupe patisiran et le groupe placebo. L'âge moyen était de 74,8 ans (de 41 à 85 ans). La plupart des patients était de race blanche (77,4 %) et de sexe masculin (89,4 %), les autres représentant 13% de patients asiatiques et 9% de patients noirs.

La majorité (80,2 %) des patients étaient atteints d'amylose ATTRwt et 19,8 % d'amylose ATTRv. Chez les patients atteints d'ATTRv, les mutations les plus fréquentes étaient V122I (29 patients [40,8 %]), T60A (12 patients [16,9 %]) et A97S (10 patients [14,1 %]). Le délai moyen depuis le diagnostic de l'amylose ATTR était de 1,3 an (de 0 à 10) et l'âge moyen à l'apparition des symptômes était de 72,9 ans (de 35 à 85). La plupart des patients (85,2 %) présentaient une insuffisance cardiaque de classe II de la NYHA. Dans l'ensemble, 25,3 % des patients traités par patisiran étaient sous tafamidis au début de l'étude. Les caractéristiques de base de la maladie étaient similaires chez les patients qui n'étaient pas sous tafamidis à l'inclusion et chez les patients qui étaient sous tafamidis à l'inclusion.

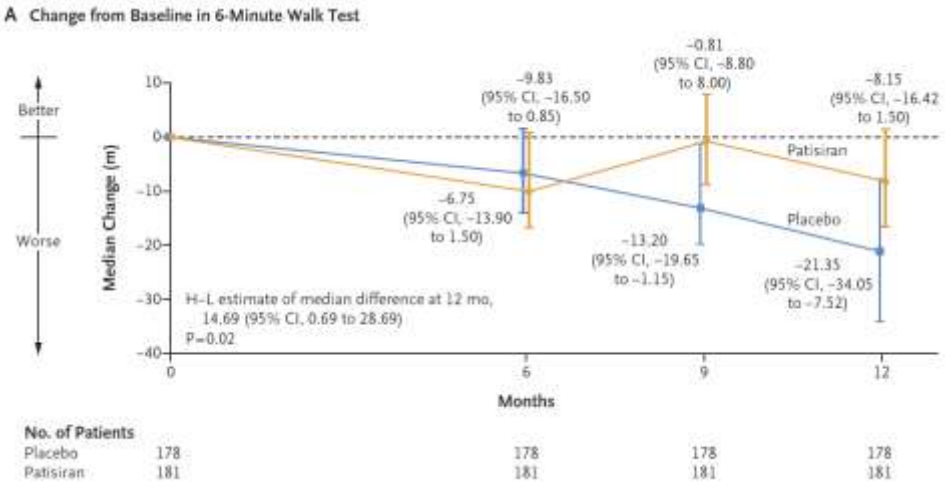
Les critères d'évaluation de l'étude Apollo B ont été sélectionnés pour évaluer l'efficacité du patisiran 0,3 mg/kg administré par voie IV toutes les 3 semaines sur la capacité fonctionnelle et d'autres mesures cliniquement significatives pour les patients atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le 6-MWT (test de marche de 6 minutes), une évaluation de la capacité fonctionnelle. Le premier critère d'efficacité secondaire, le KCCQ-OS, fournit une mesure complémentaire de l'efficacité en évaluant la perception des patients de l'impact de l'insuffisance cardiaque sur les capacités fonctionnelles (par exemple, la marche), sur les symptômes (par exemple, la dyspnée et la fatigue), sur la réalisation des activités de la vie quotidienne et la qualité de vie (Draft Guidance for Industry, Treatment for Heart Failure : Endpoints for Drug Development, US FDA, 2019). Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour démontrer une différence statistiquement significative sur les critères d'évaluation de morbi-mortalité, des critères d'évaluation secondaires supplémentaires comprenaient des résultats composites liés à l'hospitalisation, aux visites urgentes pour insuffisance cardiaque et au décès. Les critères d'évaluation exploratoires comprenaient des évaluations cardiaques via des biomarqueurs pronostiques, les stades de la maladie et de l'imagerie cardiaque.

Critère d'évaluation principal : 6-MWT (test de marche de 6 minutes)

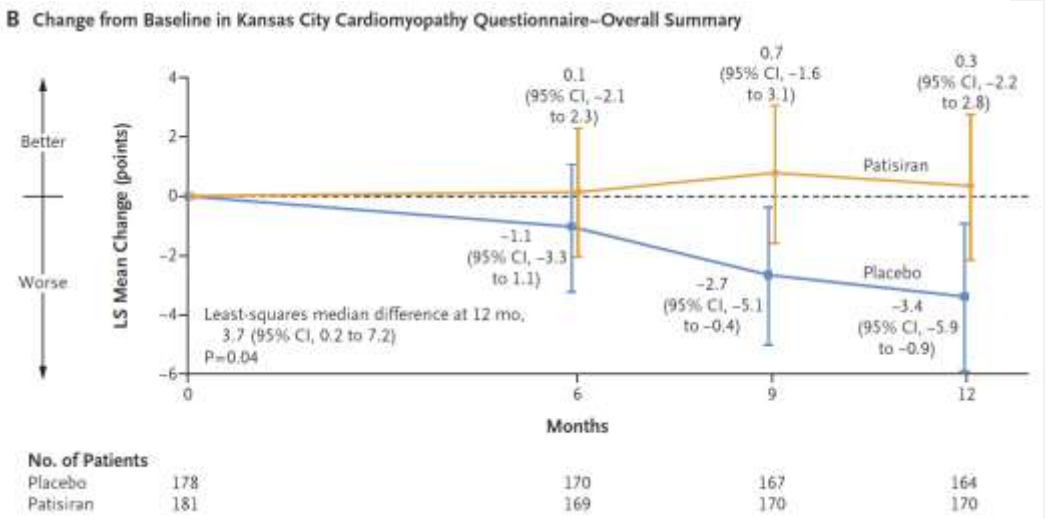
Les patients du groupe placebo ont montré un déclin régulier de leur capacité fonctionnelle, avec un changement médian de la distance 6-MWT au mois 12 de -21,35 mètres par rapport à l'état initial. Une diminution plus faible de -8,15 mètres a été observée avec le patisiran. Ce changement observé par rapport à la baseline dans le groupe patisiran au cours de la période de double aveugle de 12 mois est comparable au déclin lié à l'âge attendu chez les adultes en bonne santé d'environ 5-6 mètres par an[20], indiquant ainsi une stabilité relative de la progression de la maladie chez les patients traités par 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, figure ci-dessous[21])



Critère d'évaluation secondaire : KCCQ-OS

A l'issue de la période double aveugle à 12 mois, le score KCCQ-OS moyen est resté stable dans le groupe patisiran, avec une amélioration de +0,478 point par rapport à l'état initial, contre un déclin régulier dans le groupe placebo (figure ci-dessous). La séparation entre les groupes de traitement a été observée au mois 6 et a atteint un résultat statistiquement significatif au mois 9 (différence moyenne des moindres carrés, 3,444 ; intervalle de confiance à 95 % (IC), 0,140-6,748).



Critères d'évaluation secondaires composites[21]

Pour le critère d'évaluation composite décès toutes causes, événements cardiovasculaires et changement vs baseline de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, le win ratio sur la période de 12 mois en double aveugle était de 1,27 (IC 95 %,0,99 à 1,61) et était non-significatif.

Le hazard ratio (patisiran/placebo) pour le critère d'évaluation composite décès toutes causes confondues, hospitalisations toutes causes confondues et les visites pour insuffisance cardiaque était de 0,88 (IC à 95 %, 0,58 à 1,34) dans la population globale de l'essai et de 0,10 (IC à 95 %, 0,62 à 1,60) chez les patients qui ne recevaient pas de tafamidis à l'inclusion.

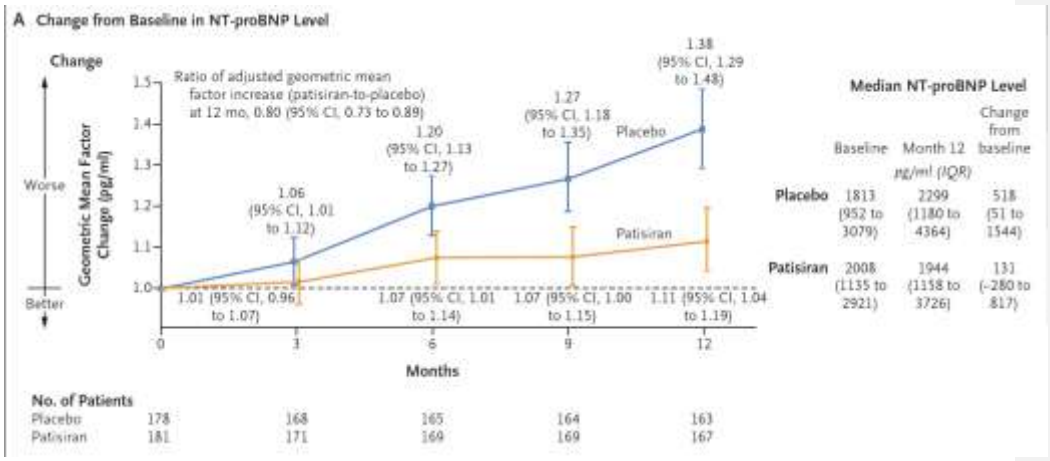
Au cours de la période en double aveugle de 12 mois, 4 décès (2,2 %) sont survenus dans le groupe de patients ayant reçu le patisiran et 10 décès (5,6 %) dans le groupe placebo. Le hazard ratio (patisiran/placebo) était de 0,36 (IC 95 %, 0,11 à 1,14).

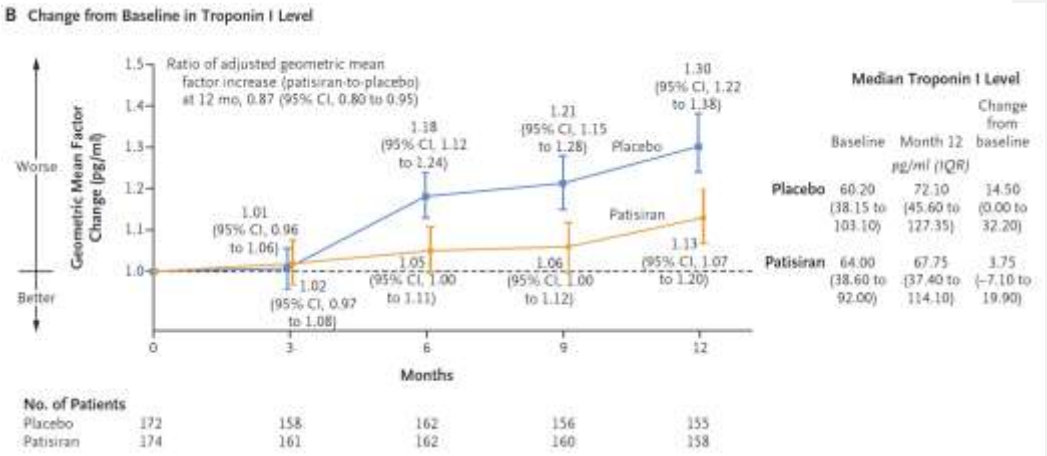
Critères d'évaluation exploratoires[21]

Les analyses exploratoires du NT-proBNP et de la troponine I dans l'étude Apollo B démontrent un effet statistiquement bénéfique du traitement par le patisiran par rapport au placebo à 12 mois.

La séparation entre les groupes de traitement a été observée au mois 3 et a atteint un résultat statistiquement significatif aux mois 6 et 9 pour la troponine I et le NT-proBNP, respectivement.

Le rapport (patisiran/placebo) de la moyenne géométrique ajustée de l'augmentation des taux de NT-proBNP et de troponine I par rapport aux valeurs initiales était de 0,80 (IC à 95 %, 0,73 à 0,89) et de 0,87 (IC à 95 %, 0,80 à 0,95), respectivement.





Des analyses échocardiographiques ont été réalisées pour évaluer l'évolution de la structure et de la fonction du ventricule gauche à 12 mois.

La différence de variation de la masse ventriculaire gauche entre les groupes (méthode des moindres carrés) a été de -9,45 g (IC 95 %, -18,48 à -0,42) en faveur du patisiran.

La différence de variation du strain global longitudinal du ventricule gauche entre les groupes (méthode des moindres carrés) a été de −0.54 points (95% CI, −1.04 to −0.05) en faveur du patisiran.

La différence de variation du volume systolique du ventricule gauche (méthode des moindres carrés) était de 3.00 ml (95% CI,0.61 to 5.38) en faveur du patisiran.

Pharmacodynamie

Une réduction rapide et durable du taux de transthyrétine sérique a été observée dans le groupe patisiran, avec un pourcentage de réduction moyen (±ET) de 86,8±13,6% à 12 mois.

Sécurité

Dans l'étude Apollo B, des événements indésirables sont survenus chez 91% des patients du groupe patisiran et chez 94% des patients du groupe placebo (tableau 2 ci-dessous) ; la plupart des événements étaient d'une gravité légère ou modérée. La fréquence des événements indésirables sévères et graves était similaire dans les deux groupes.

Les événements indésirables survenus chez au moins 5 % des patients traités par patisiran et qui étaient au moins 3 points de pourcentage plus fréquents dans le groupe patisiran que dans le groupe placebo comprenaient des réactions liées à la perfusion, des arthralgies et des spasmes musculaires.

Toutes les réactions liées à la perfusion étaient légères ou modérées, et un patient du groupe patisiran a interrompu l'essai en raison d'une réaction légère liée à la perfusion.

Les événements indésirables graves rapportés chez au moins 2 % des patients de l'un ou l'autre groupe ont été l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, le bloc auriculo-ventriculaire complet, l'amylose et la syncope (tableau 2).

Des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été observés chez cinq patients (3 %) dans chaque groupe. Dans l'analyse de sécurité, cinq décès (3 %) sont survenus dans le groupe patisiran et huit décès (4 %) dans le groupe placebo.

Aucune modification cliniquement pertinente des mesures de laboratoire (y compris les mesures hématologiques, les mesures chimiques sanguines, les tests de la fonction hépatique et les mesures rénales), des signes vitaux ou des électrocardiogrammes n'a été observée dans l'un ou l'autre des groupes au cours de l'essai.

Table 2. Safety during the 12-Month Double-Blind Treatment Period.

Event	Patisiran (N=181)	Placebo (N=178)
	no. of patients (%)	
Any adverse event	165 (91)	168 (94)
Adverse events occurring in ≥10% of patients in either group		
Cardiac failure	54 (30)	68 (38)
Infusion-related reaction	22 (12)	16 (9)
Constipation	20 (11)	19 (11)
Atrial fibrillation	16 (9)	26 (15)
Covid-19*	16 (9)	25 (14)
Adverse events occurring in ≥5% of patients treated with patisiran and at least 3 percentage points more common in the patisiran group		
Infusion-related reaction	22 (12)	16 (9)
Arthralgia	14 (8)	8 (4)
Muscle spasm	12 (7)	4 (2)
Any serious adverse event†	61 (34)	63 (35)
Any severe adverse event†	47 (26)	52 (29)
Serious adverse events occurring in ≥2% of patients in either group		
Cardiac failure	15 (8)	13 (7)
Atrial fibrillation	5 (3)	4 (2)
Atrioventricular block complete	2 (1)	4 (2)
Amyloidosis‡	1 (1)	4 (2)
Syncope	2 (1)	4 (2)
Cardiac adverse events§	82 (45)	100 (56)
Cardiac serious adverse events§	32 (18)	28 (16)
Any adverse event leading to treatment discontinuation	5 (3)	5 (3)
Death: safety analysis¶	5 (3)	8 (4)

* Included are all patients with Covid-19 of any severity, including two patients in the patisiran group who had asymptomatic Covid-19.

† Serious adverse events were defined as adverse events that resulted in death, were life-threatening, resulted in inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, resulted in persistent or clinically significant disability or incapacity, were a congenital anomaly or birth defect, or were important medical events as determined by the investigators. All adverse events (including serious adverse events) were graded for severity. Severe events were defined as adverse events for which more than minimal, local, or noninvasive intervention was received; which had a severe effect on limiting self-care activities of daily living; or which had the potential for life-threatening consequences or death.

‡ Amyloidosis includes adverse events that were reported as worsening amyloidosis, ATTR disease progression, worsening of amyloid polyneuropathy, and amyloidosis in the bladder.

§ Cardiac adverse events and serious adverse events included all events selected according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 23.0, system organ class: Cardiac disorders.

¶ Death in the patisiran group included sudden cardiac death (1 patient) and death from heart failure, pancreatitis, Covid-19, and undetermined cause (1 patient each). Death in the placebo group included death from heart failure (3 patients), undetermined cause (2 patients), and cholangitis, infection, and pancreatic cancer (1 patient each). Although heart transplantation and the implantation of left ventricular assist devices were counted as deaths in the efficacy analysis, they were not counted as deaths in the safety analysis.

Ces résultats viennent également confirmer les résultats du patisiran dans la sous-population cardiaque de l'étude APOLLO, qui suggéraient après 18 mois *vs* placebo l'arrêt de la progression des manifestations cardiaques des patients ATTRv[22].

PROFIL BÉNÉFICE-RISQUE GLOBAL

En résumé, le patisiran présente un profil bénéfice-risque présumé favorable pour les patients atteints de cardiomyopathie due à l'amylose ATTRwt ou ATTRv en cas d'échec d'un traitement par

tafamidis ou en cas de contre-indication à ce dernier, sur la base des résultats l'étude de phase3 APOLLO-B présentée ci-dessus,et de l'expérience clinique avec ce traitement dans l'indication de l'AMM, c'est-à-dire l'amylose TTR avec atteinte neurologique associée.

Le traitement par le patisiran dans l'étude Apollo B a eu des effets bénéfiques constants sur plusieurs critères d'évaluation cliniquement importants. Le patisiran a préservé la capacité fonctionnelle, telle qu'évaluée par le 6-MWT. Le bénéfice du traitement s'est étendu à la préservation de l'état de santé et de la qualité de vie, tel qu'évalué par le KCCQ-OS, avec des impacts positifs dans la vie quotidienne des patients traités par le patisiran dans les domaines des Limitations Physiques, des Symptômes Totaux, de la Qualité de Vie et des Limitations Sociales.

En outre, le patisiran a favorisé la stabilité clinique, telle qu'évaluée par des mesures de progression de la maladie basées sur des critères de consensus d'experts pour les biomarqueurs de laboratoire pronostiques, la classe NYHA et le stade de l'amylose ATTR. En revanche, le groupe placebo a connu une aggravation de toutes ces mesures, ce qui correspond à l'histoire naturelle de la progression de la maladie due à un dépôt continu d'amylose.

Compte tenu de l'autorisation de mise sur le marché en cours pour Onpattro dans les formes neurologiques de l'amylose ATTRv, de l'expérience clinique avec ce traitement dans cette utilisation et des résultats issus d'une étude pivot de phase III présentée ci-dessus, les données scientifiques disponibles à ce jour permettent de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable du patisiran à la dose de 300 microgrammes par kg de poids corporel, administré en perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie (ATTR-CM) dont la pathologie progresse malgré un traitement par tafamidis bien mené pendant un an ou pour ceux qui sont intolérants à ce dernier.

LISTE DE RÉFÉRENCES

1 Adams D, Polydefkis M, Gonzalez-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. Longterm safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy : 12-month results of an open-label extension study. Lancet Neurol. 2021b Jan;20(1):49-59.

2 Gertz MA. Amylose ATTR héréditaire : charge de morbidité et défis diagnostiques. Am J Manag Care. 2017 Jun;23(7 Suppl):S107-S12.

3 Liz MA, Mar FM, Franquinho F,Sousa MM. A bord de la transthyrétine : Du transport au clivage. IUBMB Life. 2010 Jun;62(6):429-35.

4 Hou X, Aguilar MI,Small DH. Transthyrétine et polyneuropathie amyloïde familiale. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. FEBS J. 2007 Apr;274(7):1637-50.

5 Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Histoire naturelle et thérapie de l'amylose cardiaque TTR : thérapies émergentes de modification de la maladie, de la transplantation d'organes aux médicaments stabilisateurs et silencieux. Heart Fail Rev. 2015 Mar;20(2):163-78.

6 Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ,Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. Heart. 2012 Nov;98(21):1546-54.

7 Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016b Feb;29 Suppl 1:S14-26.

8 Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretinrelated hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013 Feb 20;8:31.

9 Akinboboye O, Shah K, Warner AL, Damy T, Taylor HA, Gollob J, Powell C, Karsten V, Vest J, Maurer MS. DISCOVERY : prevalence of transthyretin (TTR) mutations in a UScentric patient population suspected of cardiac amyloidosis. Amyloid. 2020 Dec;27(4):223-230. doi : 10.1080/13506129.2020.1764928. Epub 2020 May 26. PMID : 32456532.

10 Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, Guellich A, Rappeneau S, Gueffet JP, Logeart D, Planté-Bordeneuve V, Bouvaist H, Huttin O, Mulak G, Dubois-Randé JL, Goossens M, Canoui-Poitrine F, Buxbaum JN. Prévalence et phénotype clinique de la cardiomyopathie amyloïde héréditaire à transthyrétine chez les patients présentant une augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche. Eur Heart J. 2016 Jun 14;37(23):1826-34. doi : 10.1093/eurheartj/ehv583. Epub 2015 Nov 3. PMID : 26537620.

11 Beneyto M, Cariou E, Brunel J, Scripcariu A, Delasnerie H, Brun S, Lavie-Badie Y, Dupin Deguine D, Galinier M, Carrié D, Lairez O. Tip of the iceberg : a tertiary care centre retrospective study of left ventricular hypertrophy aetiologies. Open Heart. 2021 Jan;8(1):e001462. doi : 10.1136/openhrt-2020-001462. PMID : 33441470 ; PMCID : PMC7812093. PNDS des Amyloses cardiaques 58

12 Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, Berry M, Cognet T, Méjean S, Huart A, Roussel M, Petermann A, Roncalli J, Carrié D, Rousseau H, Berry I, Chauveau D, Galinier M, Lairez O. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction : the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging. 2016 Sep;32(9):1403-1413. doi :

13.1007/s10554-016-0915-z. Epub 2016 May 30. PMID : 27240600. 10 Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, Gallet R, Teiger E, Côté N, Clavel MA, Tournoux F, Pibarot P, Damy T. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis : JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 26;74(21):2638-2651. doi : 10.1016/j.jacc.2019.09.056. PMID : 31753206.

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

15 Vyndaqel, résumé des caractéristiques du produit

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

16 Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Traitement par tafamidis pour les patients atteints de cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine. N Engl J Med.2018 Sep 13;379(11):1007-16.

17 Akinc A, Querbes W, De S, Qin J, Frank-Kamenetsky M, Jayaprakash KN, et al. Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. Mol Ther. 2010 Jul;1Haagsma EB, Van G, II, Bijzet J, Posthumus MD,Hazenberg BP. Familial amyloidotic polyneuropathy : long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation. Amyloid. 2007 Sep;14(3):221-6.8(7):1357-64.

18 Haagsma EB, Van G, II, Bijzet J, Posthumus MD,Hazenberg BP. Familial amyloidotic polyneuropathy : long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation. Amyloid. 2007 Sep;14(3):221-6.

19 Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, Takei Y,Ikeda S. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. Liver Transpl. 2008 Apr;14(4):563-70.

20 Enright PL,Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1384-7.

21 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

22 Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis:An Analysis of the APOLLO Study; Scott D. Solomon, MD1; David Adams, MD, PhD2; Arnt Ole Suhr, MD, PhD14 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831 September 14, 2018

ANNEXE 3 : Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle

A remettre au patient avant toute prescription d'ONPATTRO (patisiran) 2mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Faisant l'objet d'un CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Afin d'assurer l'administration d'Onpattro à domicile en toute sécurité, la brochure patient décrivant les signes ou symptômes d'une réaction liée à la perfusion (RLP) sera également remise au patient. Cette brochure fait partie des Mesures additionnelles de réduction du risque validées pour Onpattro dans le cadre de son AMM. Elle vous sera remise par le laboratoire Alnylam France pour ce CPC et est également disponible au lien suivant : https://ansm.sante.fr/tableau-marr/patisiran

Votre médecin vous a proposé un traitement par Onpattro qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur les CPC,
- des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables,
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient,
- une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (cf. annexe 4).

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

Informations générales sur les CPC

Le CPC (procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique) permet de sécuriser la prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il répond à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, Onpattro est disponible pour le 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 optimal par tafamidis depuis plus d'un an ou pour ceux qui sont intolérants à ce dernier.

L'utilisation de Onpattro et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients validé par l'ANSM. Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports envoyés à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de Onpattro en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nice en charge du suivi

national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

Informations sur Onpattro

Onpattro (patisiran) 2mg/mL, solution à diluer pour perfusion dispose d'une AMM pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité de Onpattro dans la situation du CPC, sont seulement présumées à ce jour. Le but de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles seront collectées (annexe 4). Toutes ces données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

Votre médecin calculera la quantité d'Onpattro à vous donner en fonction de votre poids.

La dose habituelle d'Onpattro est de 300 microgrammes par kilogramme (kg) de poids corporel, administrés une fois toutes les 3 semaines.

Vous ne devez surtout pas recevoir Onpattro si vous avez déjà eu une réaction allergique sévère au patisiran ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Onpattro.

Réactions liées à la perfusion (voir également la brochure patient décrivant les signes ou symptômes d'une réaction liée à la perfusion)

Onpattro est administré en goutte à goutte par voie veineuse (une « perfusion intraveineuse »). Des réactions liées à cette perfusion peuvent survenir pendant le traitement par Onpattro. Avant chaque perfusion, vous recevrez des médicaments qui contribuent à réduire les risques de réactions liées à la perfusion.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez les signes d'une réaction liée à la perfusion.

Si vous présentez une réaction liée à la perfusion, votre médecin ou votre infirmier/ère pourra ralentir ou arrêter votre perfusion, et vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments pour contrôler les symptômes. Lorsque ces réactions auront cessé, ou se seront améliorées, votre médecin ou votre infirmier/ère pourra décider de reprendre la perfusion.

Carence en vitamine A

Le traitement par Onpattro diminue la quantité de vitamine A présente dans le sang. Votre médecin mesurera vos taux de vitamine A. Si votre taux de vitamine A est faible, votre médecin attendra que votre taux de vitamine A soit revenu à la normale et que les éventuels symptômes d'une carence en vitamine A aient disparu avant d'initier le traitement par Onpattro. Les symptômes d'une carence en vitamine A peuvent inclure : Diminution de la vision nocturne, yeux secs, mauvaise vision, vision trouble ou floue

Si vous présentez des problèmes de vision ou d'autres problèmes oculaires lors de l'utilisation d'Onpattro, parlez-en à votre médecin. Votre médecin pourra vous demander de consulter un ophtalmologue pour que celui-ci vous prescrive des examens, si nécessaire.

Votre médecin vous demandera de prendre un supplément quotidien de vitamine A pendant le traitement par Onpattro.

Des taux de vitamine A trop élevés ou trop bas peuvent nuire au développement de l'enfant à naître. Par conséquent, les femmes en âge de procréer ne doivent pas être enceintes avant de commencer un traitement par Onpattro et doivent utiliser une méthode de contraception efficace.

Informez votre médecin si vous planifiez une grossesse. Il est possible que votre médecin vous conseille d'arrêter de prendre Onpattro. Votre médecin s'assurera que vos taux de vitamine A sont revenus à la normale avant que vous ne soyez enceinte.

Informez votre médecin si vous êtes enceinte (grossesse non prévue). Il est possible que votre médecin vous conseille d'arrêter de prendre Onpattro. Pendant les 3 premiers mois de votre grossesse, le médecin peut vous dire d'arrêter la supplémentation en vitamine A. Pendant les 6 derniers mois de votre grossesse, vous pouvez reprendre la supplémentation en vitamine A si les taux de vitamine A dans le sang ne sont pas revenus à la normale, car il existe un risque augmenté de carence en vitamine A pendant les 3 derniers mois de votre grossesse.

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient laquelle ne mentionne pas l'indication du présent CPC mais vous informe notamment des contre-indications, mises en garde et effets indésirables. Elle est également consultable sur la base de données publique des médicaments : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62111751

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié au médicament via le portail de signalement signalement.social-sante.gouv.fr

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le contexte d'un CPC. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par Onpattro est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans l'annexe 4 : « Note d'information sur le traitement des données personnelles ».

Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante EUdataprivacy@alnylam.com.

ANNEXE 4 : Note d'information sur le traitement des données personnelles

Annexe 4.a : Note d'information à destination des patients

Un médicament prescrit au titre d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC) avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique un traitement de données personnelles relatives à votre santé. Ces données personnelles sont des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est Alnylam France en tant que laboratoire en charge de l'exploitation de la spécialité pharmaceutique.

Traitement de vos données personnelles

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin recueillera des informations concernant votre maladie et votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront pseudonymisées avant toute exploitation. Ainsi, pour tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les 3 premières lettres de votre nom et par les deux premières lettres de votre prénom ainsi que par votre mois et année de naissance.

Ces données confidentielles pseudonymisées seront transmises au laboratoire Alnylam France et feront l'objet d'un traitement informatisé.

À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'un CPC, un médicament doit remplir plusieurs critères, notamment présenter plus de bénéfices que de risques. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse et tolérance au traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudonymisées et par la suite anonymisées, pourront également être utilisées ensuite à des fins de publications.

Cette réutilisation se fera dans les conditions autorisées par le règlement général sur la protection des données du 27 avril 2016 dit RGPD et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d'autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre du CPC pourront être utilisées à des fins de publications qui seront disponibles publiquement.

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de publication auprès du médecin prescripteur qui vous a prescrit ce médicament.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l'industriel, responsable du traitement (article 6.1.c du RGPD), telle que prévue à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique relatif au dispositif d'accès compassionnel aux médicaments.

La collecte de données de santé est justifiée par des motifs d'intérêt public dans le domaine de la santé publique (article 9.2.i du RGPD).

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin qui vous a prescrit le médicament sera amené à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

- votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, année et mois de naissance, poids, taille ;
- les informations relatives à votre état de santé : notamment l'histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
- les informations relatives aux conditions d'utilisation du médicament impliquant notamment : l'identification des professionnels de santé vous prenant en charge, vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d'utilisation du médicament ;
- l'efficacité du médicament ;
- la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences inattendues et désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
- les données relatives à l'existence d'une grossesse qui pourrait entraîner un arrêt de traitement ;
- les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de Alnylam France et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudonymisées. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe Alnylam Inc. auquel appartient Alnylam France, dans le cadre de la pharmacovigilance

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport relatif à l'ensemble des données recueillies appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire Alnylam France à l'ANSM, ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du médicament.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

Vos données pourront faire l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données dans le cadre de la pharmacovigilance.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

Le transfert de vos données est encadré par un contrat de transfert de données intra-groupe reprenant les clauses contractuelles types de la Commission européenne garantissant un niveau de protection suffisant des données personnelles (article 46.2.c du RGPD). En cas de transfert subséquent vers des pays ne disposant pas de réglementation protectrice des données personnelles, Alnylam s'assurera contractuellement que les données continueront à bénéficier d'une protection adéquate.

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique Alnylam France en adressant votre demande à EUdataprivacy@alnylam.com.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM, du résumé du dernier rapport de synthèse prévu à l'article R. 5121-76-6 du CSP pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire durant la durée du cadre de prescription compassionnelle et pourront être conservées pour une période maximum de soixante-dix ans à compter de la date d'expiration du cadre de prescription compassionnelle. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Si aucune autorisation de mise sur le marché n'est accordée pour l'indication concernée, les données ne pourront pas être archivées en base intermédiaire au-delà d'une période de soixante-dix ans à compter de : - l'expiration de la décision de l'ANSM établissant le cadre de prescription compassionnelle ; - la date de la décision de l'ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle.

À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Les données seront-elles publiées ?

L'ANSM publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l'évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles.

Vous pouvez demander à ce médecin :

- à consulter vos données personnelles ;
- à les modifier ;
- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d'être traité par un médicament prescrit au titre d'un CPC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l'effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante EUdataprivacy@alnylam.com pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet https://www.cnil.fr/.

Annexe 4b. Note d'information à destination des professionnels de santé

Ce document vous informe sur la collecte et le traitement (c'est-à-dire l'utilisation) de vos données à caractère personnel recueillies dans le cadre de prescription compassionnelle. Le responsable du traitement des données est Alnylam France.

Alnylam France s'engage à assurer la sécurité et la confidentialité de vos données à caractère personnel.

À quoi vont servir vos données ?

Le traitement de vos données à caractère personnel vise à :

- assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients dans le cadre de prescription compassionnelle ;
- recueillir des informations sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de prescription compassionnelle ;
- assurer la gestion des contacts avec les professionnels de santé intervenant dans le cadre du suivi des patients bénéficiant des médicaments ayant un cadre de prescription compassionnelle et les personnels agissant sous leur responsabilité ou autorité

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge du laboratoire, responsable du traitement (article 6.1.c du RGPD), telle que prévue aux articles L. 5121-12 et suivants du Code de la santé publique relatifs au dispositif d'accès précoce et compassionnels aux médicaments.

Quelles sont les données collectées ?

Aux fins d'assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients dans le cadre de prescription compassionnelle pour Onpattro, Alnylam France collectera des données permettant de vous identifier telles que votre nom, votre prénom, votre spécialité, votre numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), votre numéro d'inscription au Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux (FINESS) et vos coordonnées professionnelles (numéro de téléphone et email).

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités et aux éventuels sous-traitants[4]

[4] Ces sous-traitants peuvent être des prestataires de services informatiques (hébergement, maintenance,…), des intégrateurs de logiciels, des sociétés de sécurité informatique, des entreprises de service du numérique ou anciennement sociétés de services et d'ingénierie en informatique (SSII) qui ont accès aux données, des agences de marketing ou de communication qui traitent des données personnelles pour le compte de clients et plus généralement, tout organisme offrant un service ou une prestation impliquant un traitement de données à caractère personnel pour le compte d'un autre organisme, un organisme public ou une association peut également constituer un sous-traitant.

.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe Alnylam Inc., dans le cadre de la pharmacovigilance

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par Alnylam France à l'ANSM ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du cadre de prescription compassionnelle.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

Vos données pourront faire l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données dans le cadre de la pharmacovigilance.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

Le transfert de vos données est encadré par un contrat de transfert de données intra-groupe reprenant les clauses contractuelles types de la Commission européenne garantissant un niveau de protection suffisant des données personnelles (article 46.2.c du RGPD). En cas de transfert subséquent vers des pays ne disposant pas de réglementation protectrice des données personnelles, Alnylam s'assurera contractuellement que les données continueront à bénéficier d'une protection adéquate.

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique Alnylam France en adressant votre demande à EUdataprivacy@alnylam.com.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM, du résumé du dernier rapport de synthèse prévu à l'article R. 5121-76-6 du CSP pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire durant la durée du cadre de prescription compassionnelle et pourront être conservées pour une période maximum de soixante-dix ans à compter de la date d'expiration du cadre de prescription compassionnelle. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Si aucune autorisation de mise sur le marché n'est accordée pour l'indication concernée, les données ne pourront pas être archivées en base intermédiaire au-delà d'une période de soixante-dix ans à compter de : - l'expiration de la décision de l'ANSM établissant le cadre de prescription compassionnelle ; - la date de la décision de l'ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle.

À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Conformément à la réglementation applicable (en ce y compris le RGPD et la loi informatique et libertés), vous disposez, dans les cas prévus par la réglementation applicable, d'un droit d'accès à vos données à caractère personnel, d'un droit de rectification de ces données et d'un droit visant à limiter le traitement de ces données.

Le droit à l'effacement, le droit à la portabilité et le droit à l'opposition ne sont pas applicables à ce traitement.

Pour exercer l'un de ces droits, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante [EUdataprivacy@alnylam.com] pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet https://www.cnil.fr/.

ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? »).

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peut déclarer les effets indésirables/ situations particulières (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? ») qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, potentielle ou latente,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/ situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

↳ Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait préférentiellement directement sur le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr/). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D’autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu’un courrier, un compte rendu d’hospitalisation, un fax, un courriel ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé. La liste indiquant l’adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l’ANSM.

↳ Pour les patients et/ou les associations de patients

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l’infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr en précisant que le traitement est administré dans le contexte d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D’autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu’un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l’effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l’adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l’ANSM.

ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC

Généralités

L'article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un cadre de prescription compassionnelle (CPC) afin de sécuriser la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription au titre d'un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s'accompagner le cas échéant d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée, permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

Engagement des professionnels de santé

Les professionnels de santé en charge de la prescription et de la délivrance d'une spécialité dans l'indication faisant l'objet d'un CPC s'engagent à respecter le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients joint au CPC (cf. Chapitre 2 « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC ») et le cas échéant à participer à la collecte de données.

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de collecte des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les documents suivants :

- Des fiches de suivi (d'initiation, de suivi et d'arrêt de traitement) permettant le recueil des données des patients traités dans le CPC) (cf. annexe 1).

- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'Onpattro dans le CPC (cf. annexe 2).

- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC (cf. annexe 3). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boites et également consultable sur le site internet suivant : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62111751- Une information à destination des professionnels de santé sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à

l'AMM, consultable sur le site internet suivant https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62111751

- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. annexe 5).

Le PUT-SP et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (documents de référence – accès compassionnel/accès précoce – Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - CPC en cours). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés, par le laboratoire.

Rôle du laboratoire

Le titulaire de l'AMM du médicament ou l'entreprise en charge de son exploitation :

- prend en charge le coût du suivi du médicament et organise la collecte de données, le cas échéant.
- collecte les fiches, d'initiation, de suivi, de fin de traitement
- est responsable de traitement au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;

- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP.
  Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :
  - les caractéristiques des patients traités ;
  - les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
  - les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ; ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication du CPC en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

- établit un rapport de synthèse portant sur les informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de Onpattro ainsi qu'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM selon la périodicité définie en page 1 du présent PUT-SP.

La période de suivi couvre la période comprise entre la date de début du CPC et la date d'anniversaire correspondante. Le délai de transmission du rapport par les laboratoires exploitants ne doit pas excéder un mois.

Exploitation des données

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs/professionnels de santé dans le contexte du CPC seront recueillies et analysées par le laboratoire concerné et des rapports de synthèse sont transmis à l'ANSM annuellement.

L'ANSM assure une surveillance nationale de l'utilisation d'Onpattro en collaboration, le cas échéant avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) en charge du suivi de Nice. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le CPC.

Les résumés de ces rapports validés par l'ANSM sont publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.