

Nouveaux traitements dans l'amylose ATTR

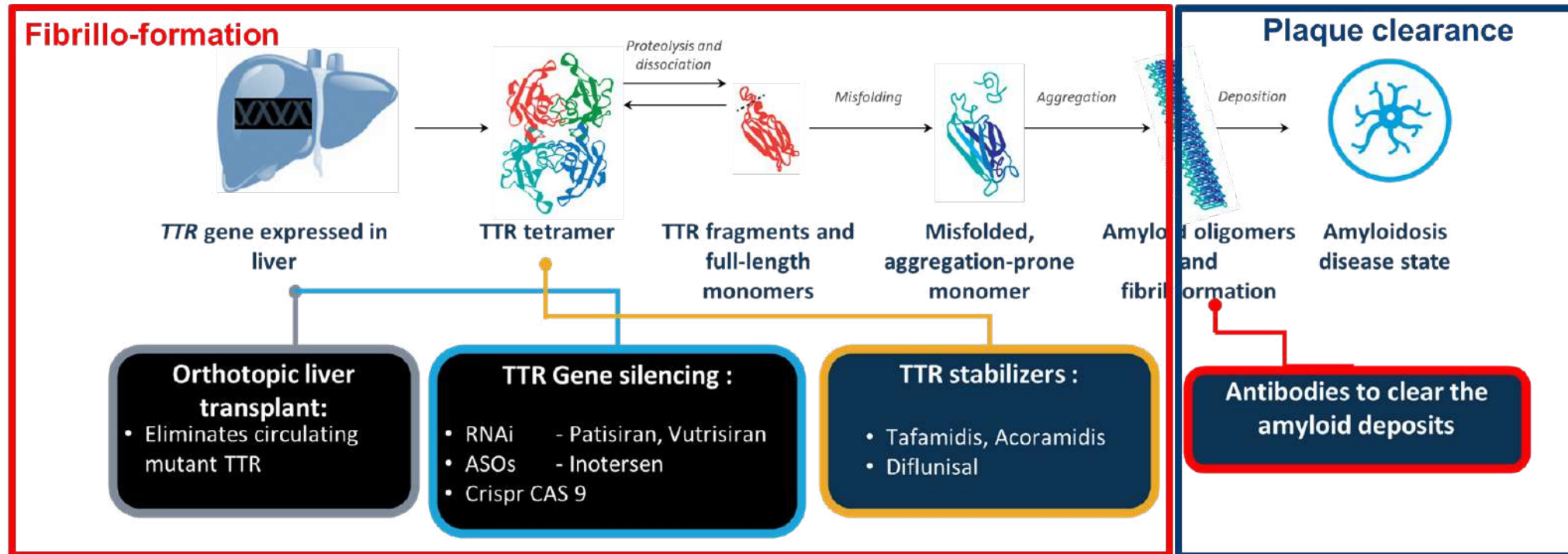
Dr V Algalarrondo

CHU Bichat – CRM CERAMIC-CARDIO - FILNEMUS

Liens d'intérêt

Nom de la Société	Type d'affiliation
Pfizer, Alnylam	Bourses de recherche, consultant, conférencier
AstraZeneca, Bayer	Consultant, conférencier
Microport	Consultant

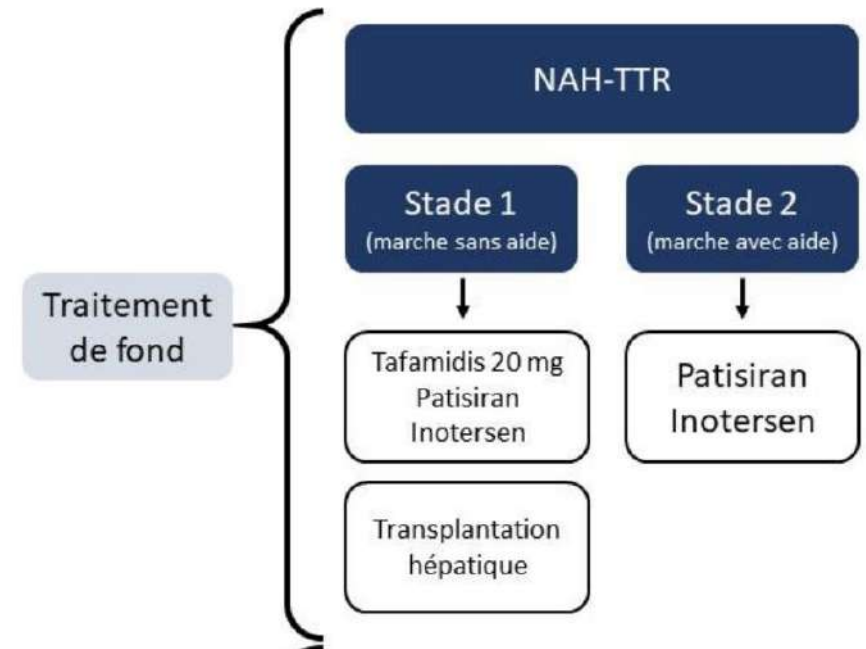
ATTR: panorama des traitements



Traitements passés / présents / futurs (proche / éloigné)

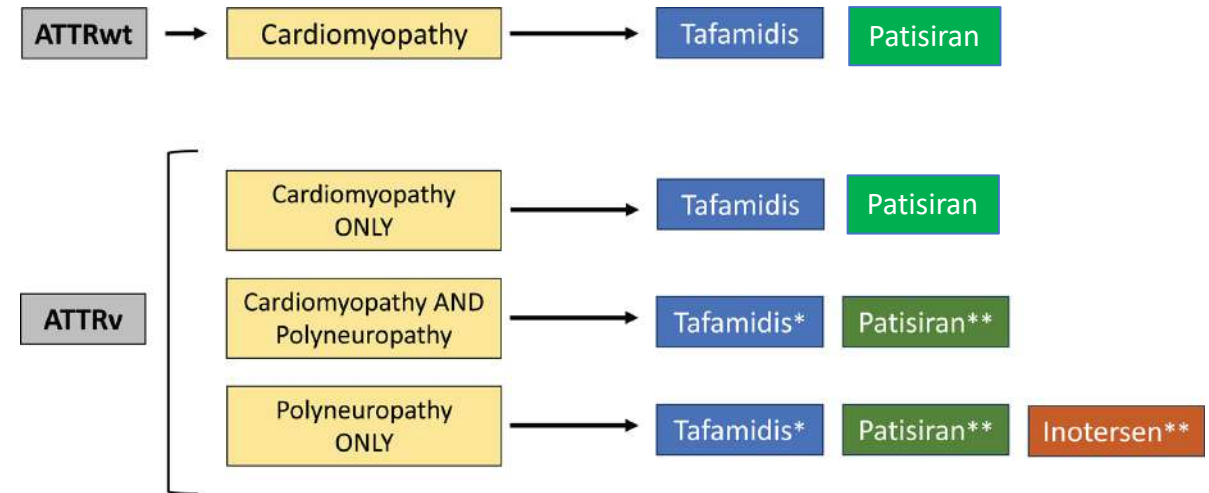
ATTR : traitements passés?

- Restriction des indications de TH
 - ATTRv –PN sans atteinte cardiaque
 - Résistant aux stabilisateurs et silenceurs
 - Niches : dominos
- Traitements en perte de vitesse?
 - Tafamidis 20 et ATTRv-PN ?
 - AMM pour les stabilisateurs / SiRNA / ASO
 - Pas de comparaison directe



ATTR : traitements présents

- Evaluation complète du phénotype: cardio / neuro / mixte
- ATTRv-PN : silenceurs ++
- ATTR-CM :
 - Tafamidis : étude de morbimortalité +
 - Patisiran : étude fonctionnelle +



* Polyneuropathy Stage 1
** Polyneuropathy Stage 1 & 2

ATTR : traitements présents

- Evaluation complète du phénotype: cardio / neuro / mixte
- ATTRv-PN : silenceurs ++
- ATTR-CM :
 - Tafamidis : étude de morbimortalité +
 - Patisiran : étude fonctionnelle +;
 - **prescription possible : Mai 2024**
 - **Prescription compassionnelle**
 - **2^{ème} ligne après le tafa**
 - **Validation en RCP**

Traitement de l'ATTR-CM dont la pathologie évolue malgré un traitement par tafamidis ou pour ceux qui sont intolérants à ce dernier

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

1 paramètre minimum par domaine doit être coché

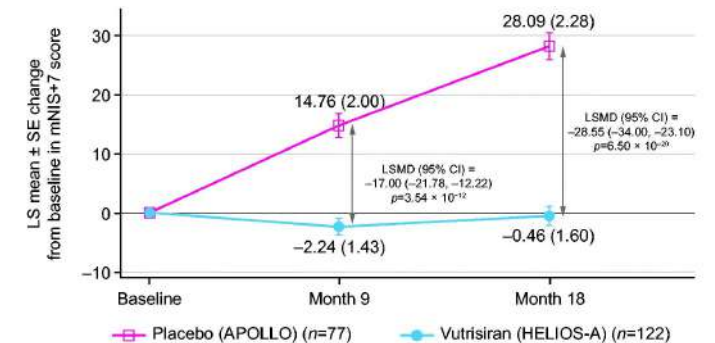
Clinique	Biologique	Imagerie
<input type="checkbox"/> Nouvelle Hospitalisation pour IC en l'absence de facteurs déclenchants modifiables (inobservance, régime hyposodé, inobservance du traitement diurétique, fibrillation atriale paroxystique, infection) <input type="checkbox"/> Augmentation de Classe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

Traitements futurs : le futur très proche

ATTRv-PN

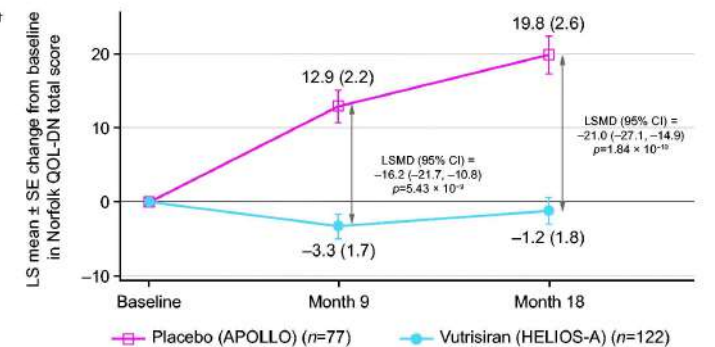
- Vutrisiran (Amvuttra)
 - Essai HELIOS A
 - Bras placebo historique
 - Équivalence avec le patisiran
 - accès précoce post-AMM en 2022
 - AMM en 2024; prescription hospitalière neurologique
 - Injection tous les 3 mois

(A) mNIS+7*



N evaluable			
Placebo	77	67	51
Vutrisiran	122	114	112

(B) Norfolk QOL-DN†

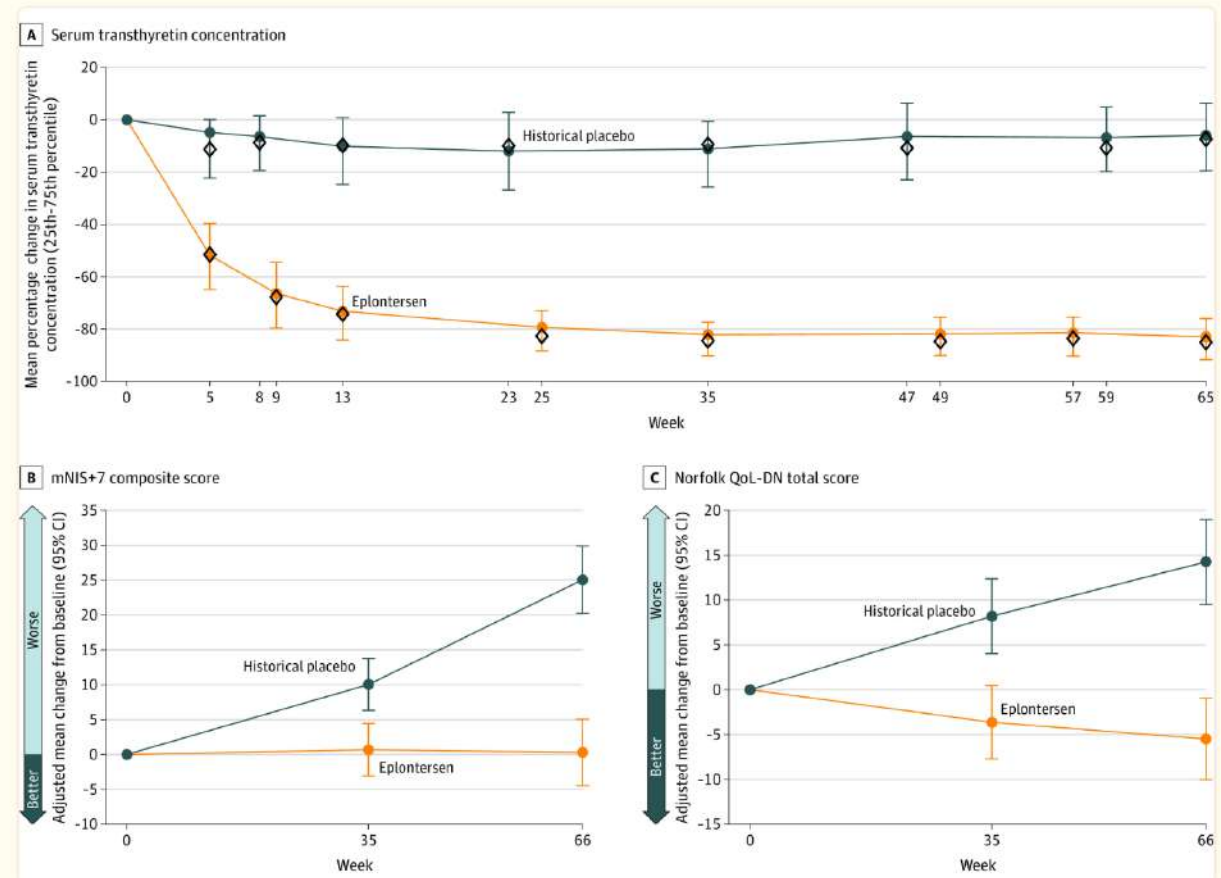


N evaluable			
Placebo	76	65	48
Vutrisiran	121	114	111

Traitements futurs : le futur très proche

ATTRv-PN

- Vutrisiran (Amvuttra)
- Eplontersen (Wainua)
 - Neuro-TTRransform
 - Bras placebo historique
 - Équivalence avec l'inotersen
 - Meilleure tolérance (plaquettes / rein)
 - USA + / France à la rentrée
 - Auto injection 1/mois



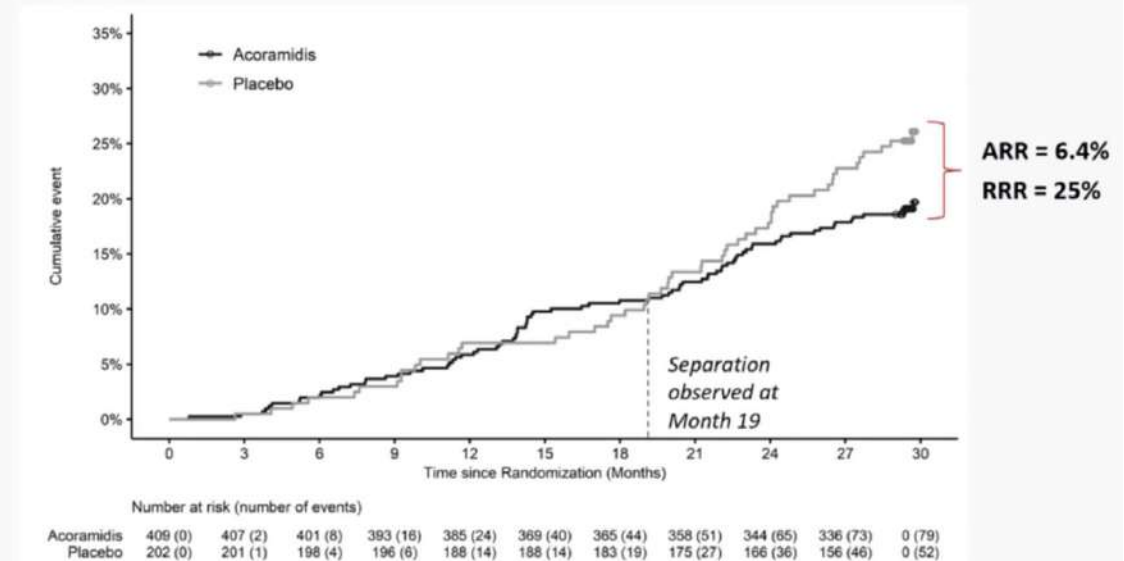
Traitements futurs : le futur très proche

ATTR-CM

• Acoramidis

- Stabilisateur de TTR
- ATTRibute : Phase III 2:1 acoramidis vs. placebo
- 632 patients
- Critère de morbimortalité :
 - win ratio en faveur de l'acoramidis
 - 1.77 ;95%CI 1.41 – 2.22 ; P<0.001
- AMM en 2025?
- Essai chez les présymptomatiques?

ATTRibute-CM: All-Cause Mortality



Traitements futurs : le futur très proche



HELIOS-B

HELIOS-B

2024?

N = 655

Patient population

- Amyloidosis ATTR; wtATTR or ATTRv regardless of mutation
 - ≤ 30% use of tafamidis at baseline
- Confirmed cardiomyopathy and history of symptomatic heart failure
- NYHA ≤ III;
- PND I or II at baseline

1:1 RANDOMIZATION

Vutrisiran
SC q3M
25 mg

or

Placebo
SC q3M

Primary endpoint

Composite outcome of all-cause mortality and recurrent CV hospitalizations (when the last patient reaches month 30).

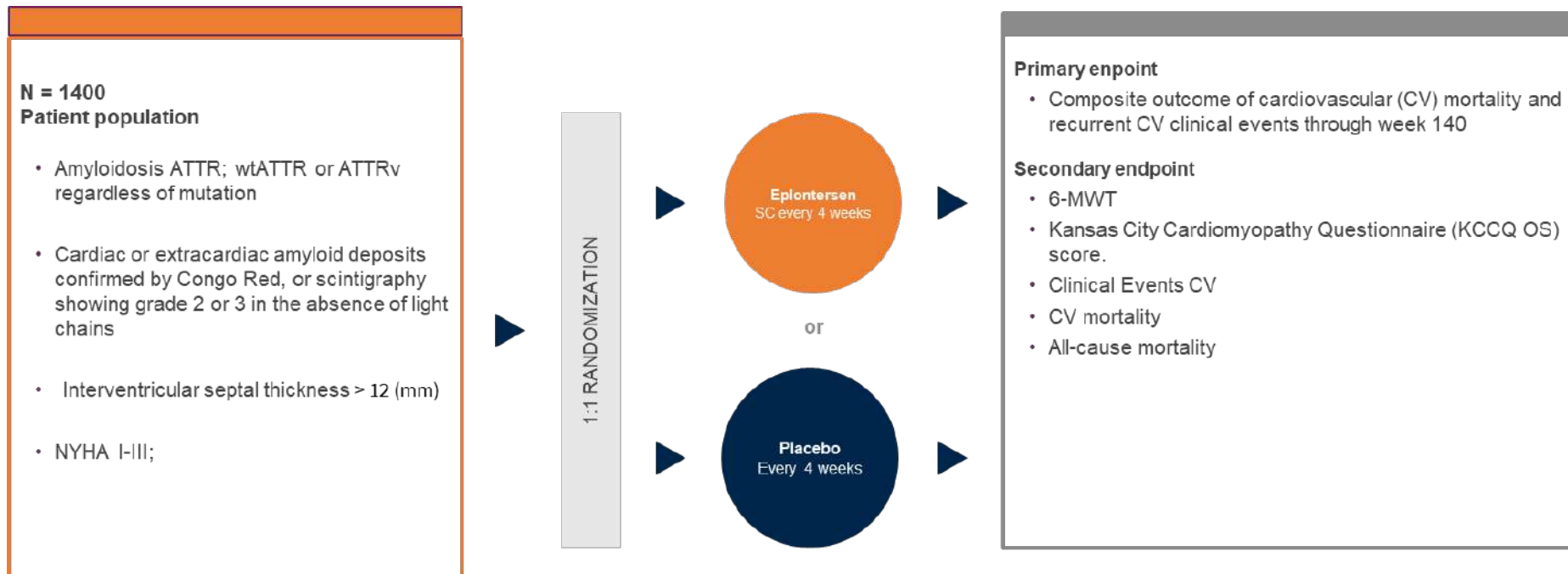
Secondary endpoints

- Distance to 6-MWT
- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ OS) score.
- Average wall thickness of the left ventricle (LV)
- Global longitudinal strain
- Composite endpoint of all-cause mortality and recurrent all-cause hospitalizations
- All-cause mortality
- Recurrent CV hospitalizations
- NT-proBNP

Randomized, double-blind trial in patients with ATTR-CM

Traitements futurs : le futur très proche

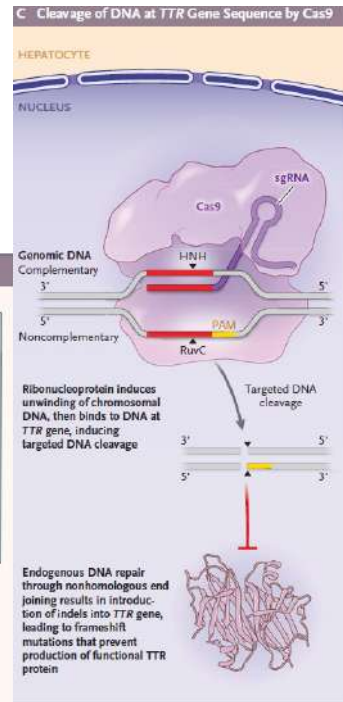
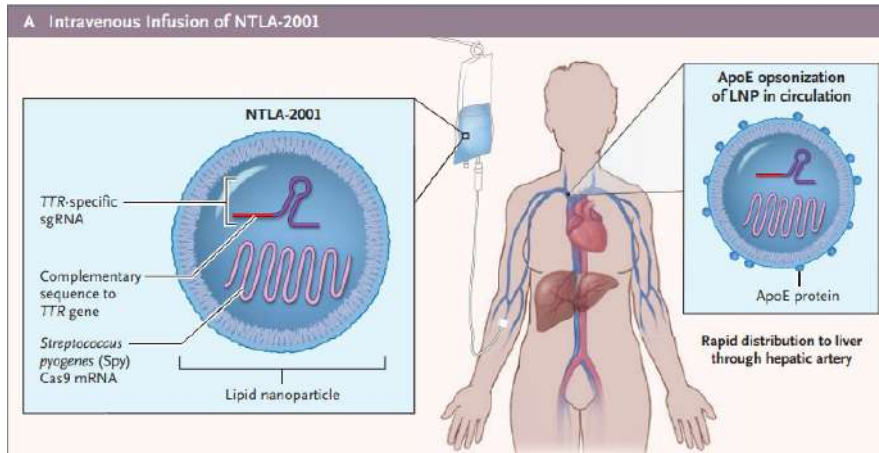
CARDIO TTRANSFORM



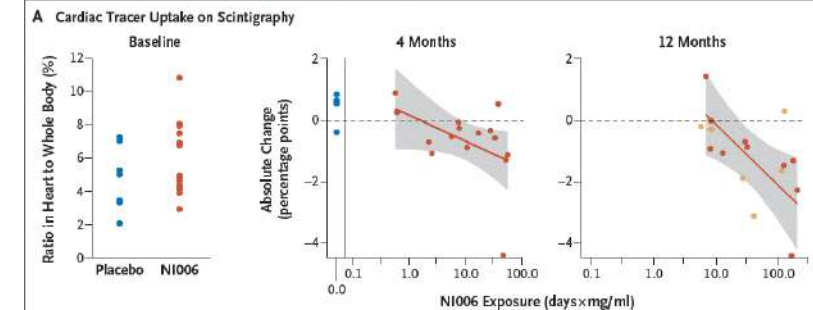
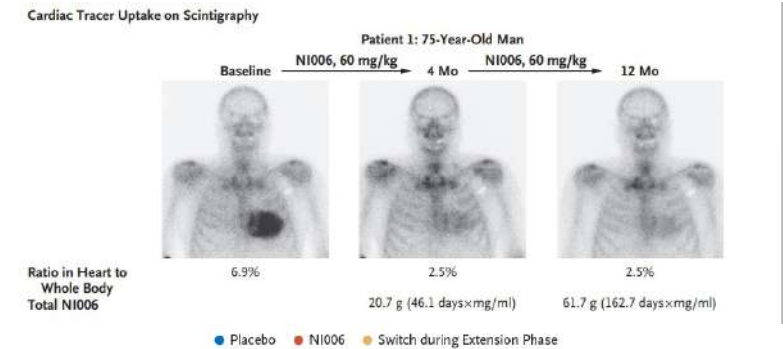
Randomized, double-blind trial in patients with ATTR-CM

Traitements futurs : le futur un peu plus loin

- **Edition génique**
- **Phi-II publiée**



- **Plaque depleter**
- **NI006**
- **PRX004**
- **Phi-II publiée**



Conclusion

- ATTR: 1-2 essai positif / an
- Dynamique positive +++
- Q :

Gaps in Literature for ATTR-CM Management

Long-term Efficacy and Safety

- Need for extended research timelines and more robust patient follow-up

Comparative Studies

- Lack of comparative studies to discern the most effective treatment options and potential synergy

Cost-effectiveness Studies

- Importance of economic studies to inform healthcare policies and ensure sustainable treatment strategies

Head-to-Head Trials

- Valuable insights that can be gained from head-to-head trials despite patient recruitment challenges

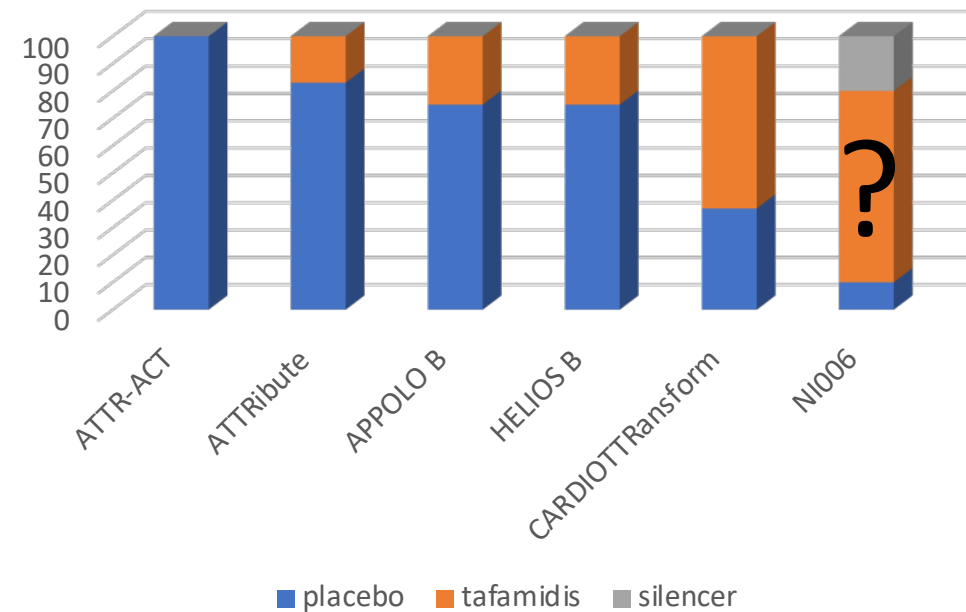
Subgroup Analyses

- Requires more nuanced research that recognizes the diversity of ATTR-CM presentations and responses to treatment.

Geographical Distribution

- Urge for a broader scope in research that includes diverse economic and geographic populations.

Control arm in ATTR-CM trials



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

