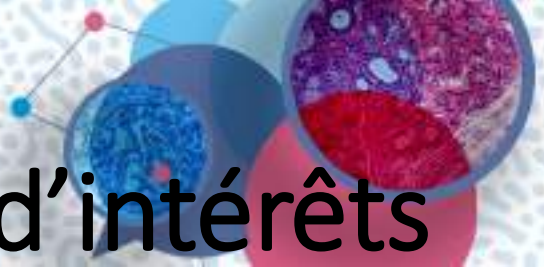




Traitements anti amyloïdes dans la neuropathie amyloïde ATTRv : Actualités

Dr Céline LABEYRIE
CHU Bicêtre

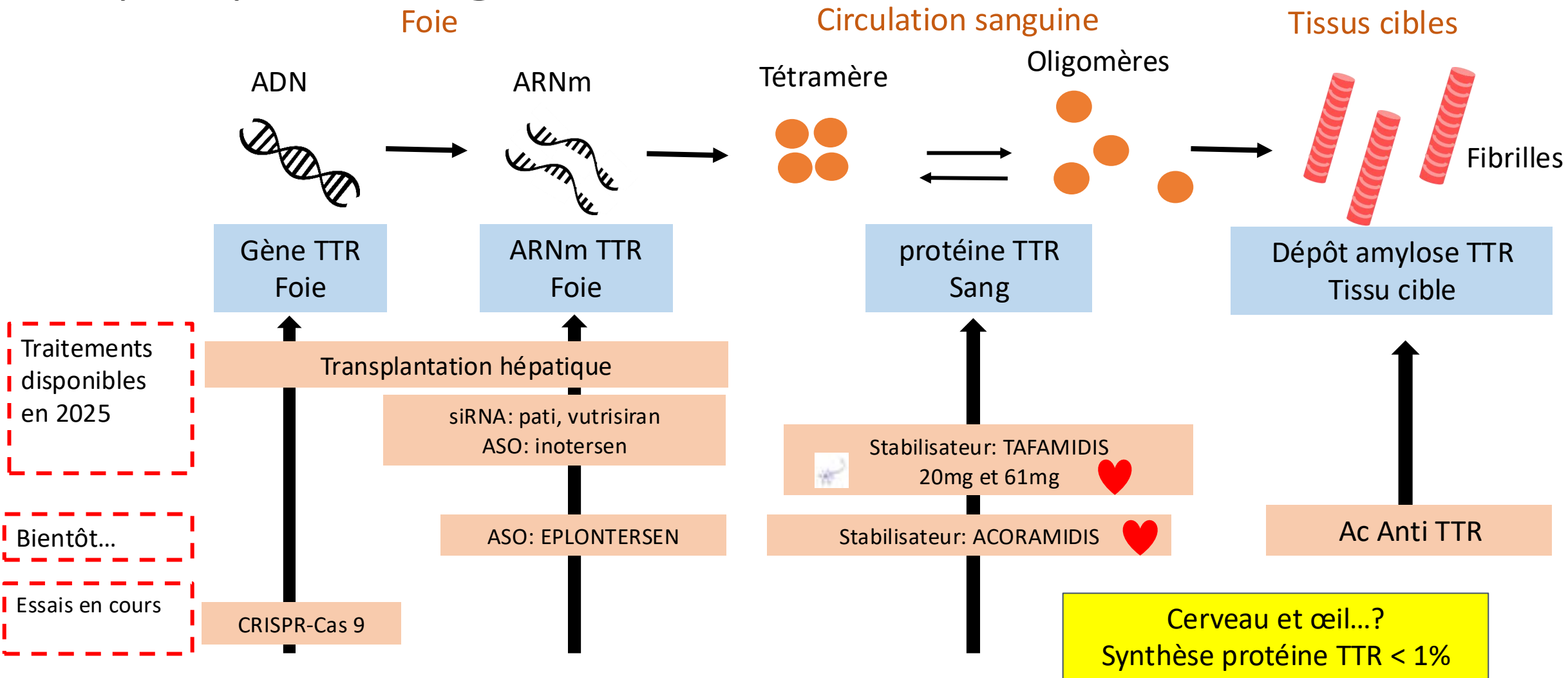


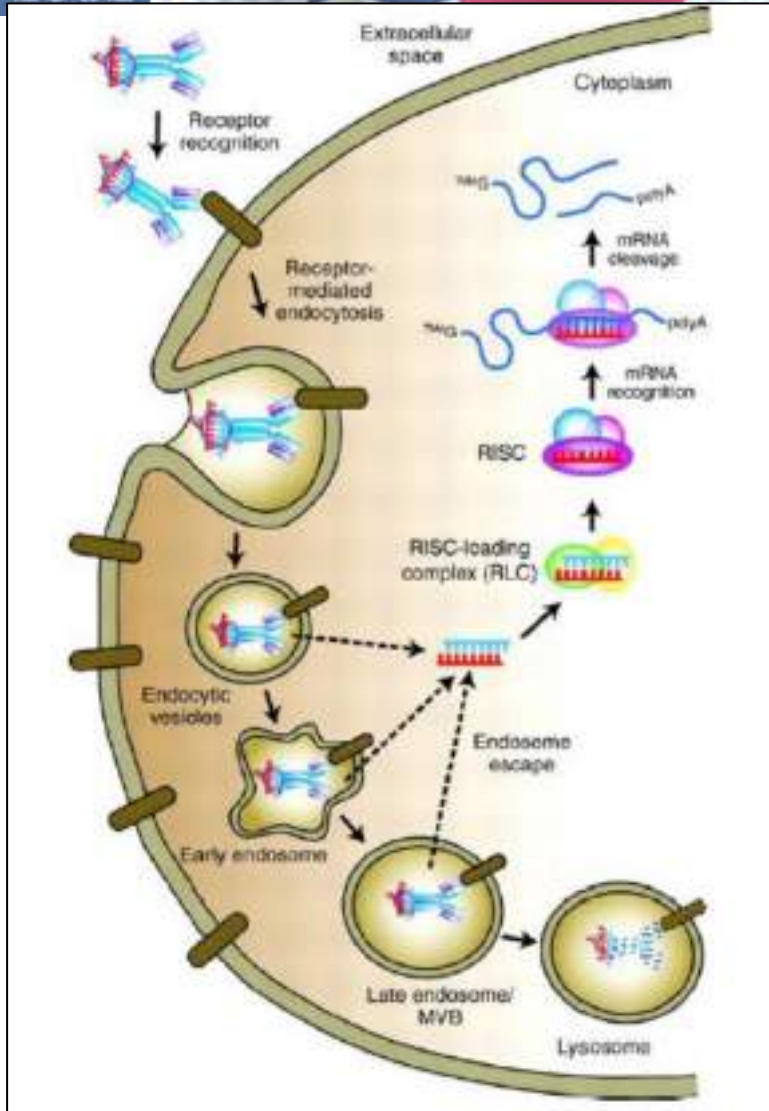


- Expertise et interventions pour
 - AstraZeneca
 - Alnylam
 - Pfizer
 - LFB
 - CSL



Physiopathologie



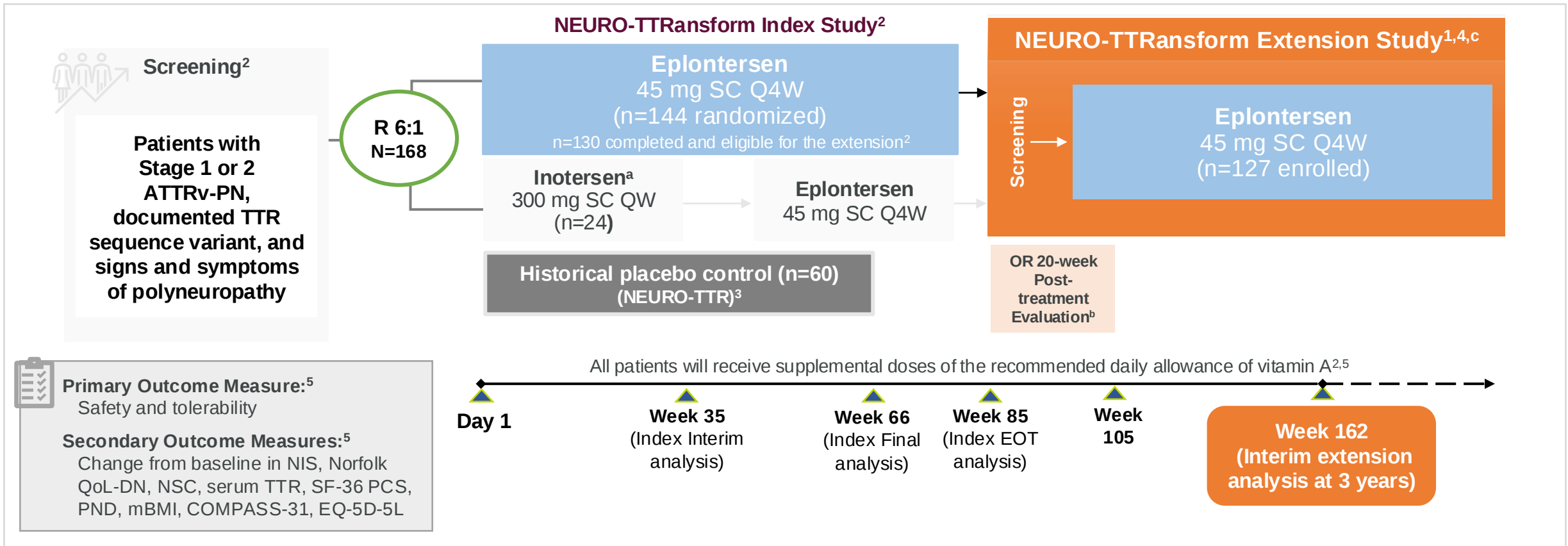


Nouveaux vecteurs : GalNac

- Administration sous cutanée
- Récepteurs ASGPR sur hépatocytes
- Internalisation
- Survie prolongée dans endosome/lysosome
- Destruction ARNm cible



Extension study of NEURO-TTRansform: Open-label study for up to 5 years with eplontersen¹



^aThe inotersen reference group was intended to confirm sufficiently comparable disease progression and treatment response patterns between NEURO-TTR³ and NEURO-TTRansform;²

^bPatients not participating in the open-label extension study will enter a 20-week post-treatment evaluation after completing EOT assessments;² ^cOnly data for patients from the eplontersen arm are described to maximize reporting of long-term eplontersen.¹

1. Berk J et al. Presented at: 5th International Amyloidosis Meeting for ATTR Amyloidosis for Doctors and Patients; September 25-26, 2025; Baveno, Italy;

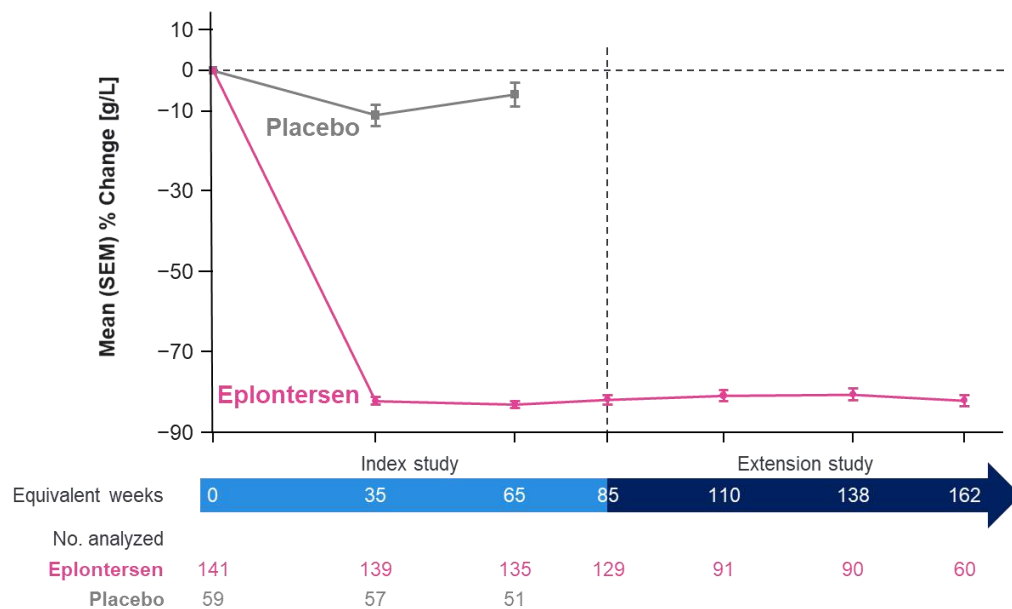
2. Coelho T et al. Article and supplement 2. *JAMA*. 2023;330(15):1448-1458; 3. Benson MD et al. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31;

4. In House Data, AstraZeneca. CSP ION-682884-CS13, Ionis Pharmaceuticals, Inc; 5. Study NCT05071300. ClinicalTrials.gov website.

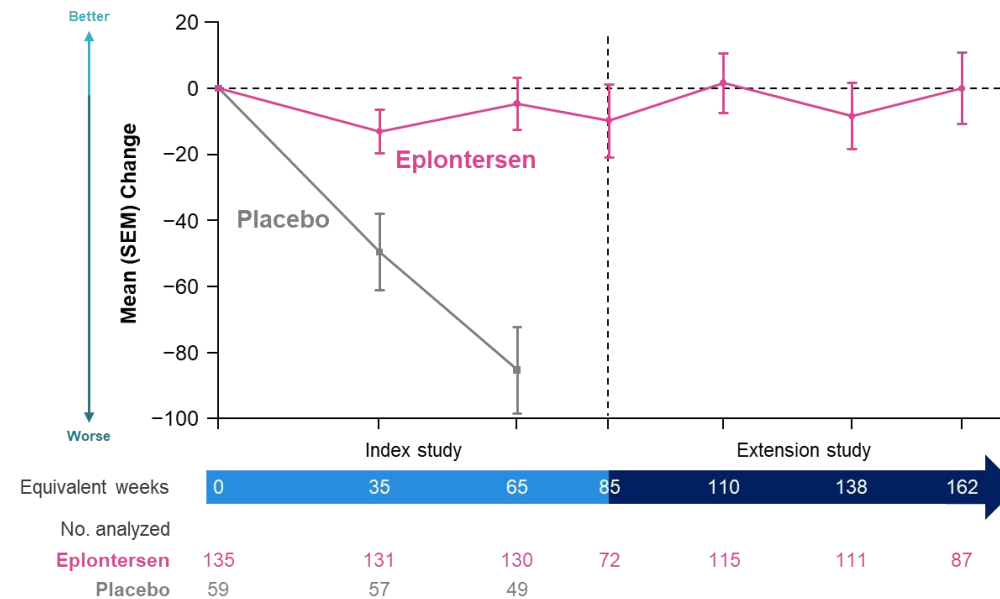


Eplontersen sustained reductions of serum TTR levels through Week 162

Change From Index Study Baseline in Serum TTR Through Week 162¹
Secondary Endpoint²



Change From Index Study Baseline in mBMI Through Week 162¹
Secondary Endpoint²



Note: The placebo group refers to the placebo arm from the previous NEURO-TTR trial. Eplontersen patient numbers beyond Week 162 were below 40% of total patients, so are not included.¹

No. = number; SEM = standard error of mean; TTR = transthyretin.

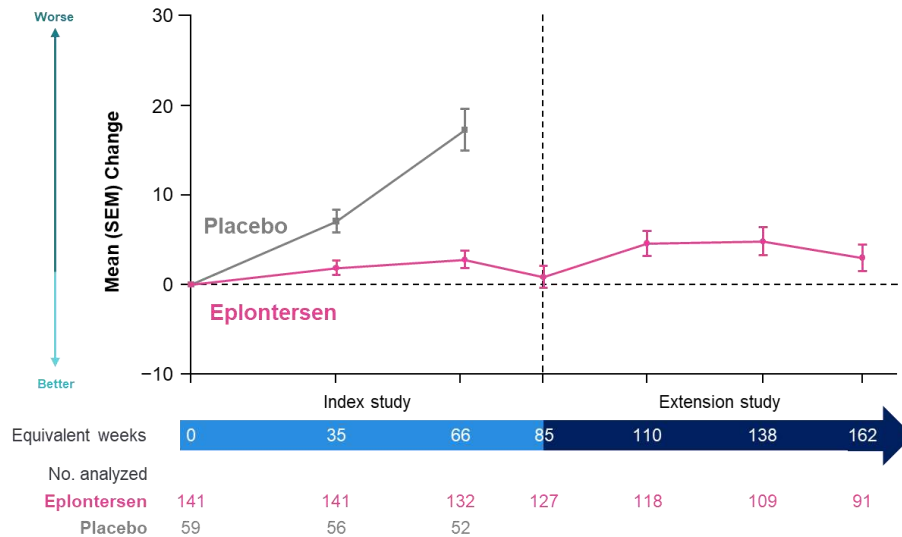
1. Berk J et al. Presented at: 5th International Amyloidosis Meeting for ATTR Amyloidosis for Doctors and Patients; September 25-26, 2025; Baveno, Italy;

2. Study NCT05071300. ClinicalTrials.gov website.

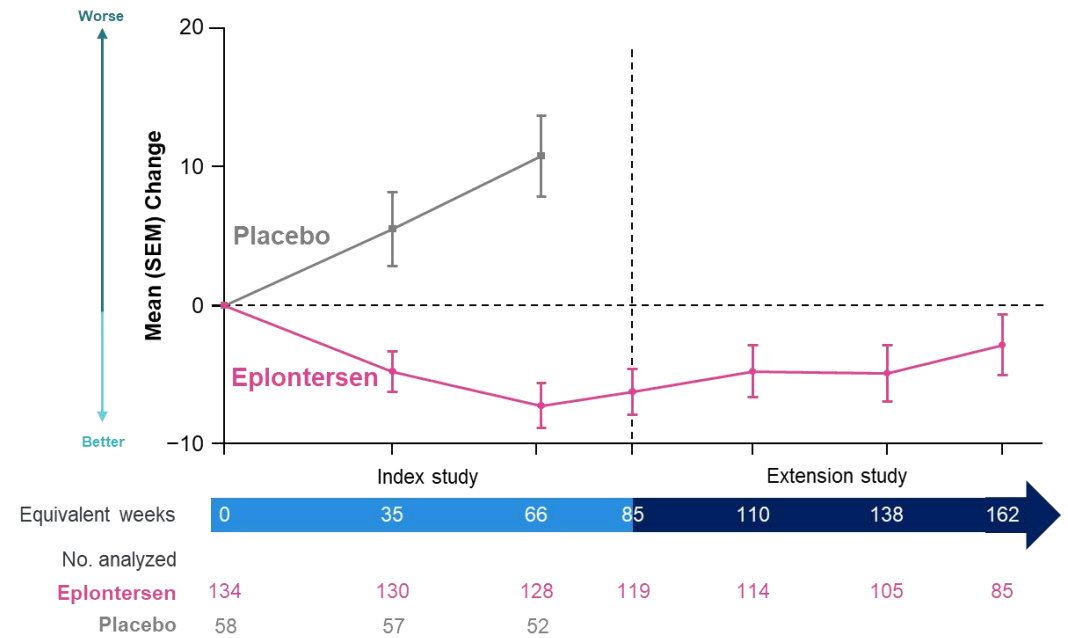


Eplontersen: neuropathy impairment and quality of life through Week 162

Change From Index Study Baseline in NIS Composite Score Through Week 162¹
Secondary Endpoint²



Change From Index Study Baseline in Norfolk QoL-DN Through Week 162¹
Secondary Endpoint²



Note: The placebo group refers to the placebo arm from the previous NEURO-TTR trial. Eplontersen patient numbers beyond Week 162 were below 40% of total patients, so are not included.¹

mNIS+7 = modified Neuropathy Impairment Score+7; NIS = Neuropathy Impairment Score; No. = number; SEM = standard error of mean.

1. Berk J et al. Presented at: 5th International Amyloidosis Meeting for ATTR Amyloidosis for Doctors and Patients; September 25-26, 2025; Baveno, Italy;

2. Study NCT05071300. ClinicalTrials.gov website.



VUTRISIRAN: HELIOS-A

ARNi-GalNac administré en sous-cutané **tous les 3 mois**

Période principale randomisée

18 mois

**Population de patients
N=164**

- 18–85 ans
- Amylose héréditaire avec mutation TTR documentée
- NIS compris entre 5–130 et PND ≤IIIB
- KPS ≥60%
- Traitement préalable par stabilisateur de tétramère autorisé

3:1 RANDOMISATION



N=122

Vutrisiran
25 mg
SC Q3M

OU

N=42

Patisiran
0,3 mg/kg
IV Q3W

Stratification:
Génotype TTR (V30M ou non-V30M)
NIS basal (<50 ou ≥50)

Résultats à 18 mois

Vutrisiran versus placebo APOLLO

Critère principal :

- mNIS+7

Critères secondaires hiérarchisés :

- Norfolk QoL-DN
- 10-MWT
- IMC modifié
- R-ODS

Critères d'évaluation exploratoires

- Biomarqueurs cardiaques
- Paramètres échocardiographiques
- Variations de la scintigraphie Tc

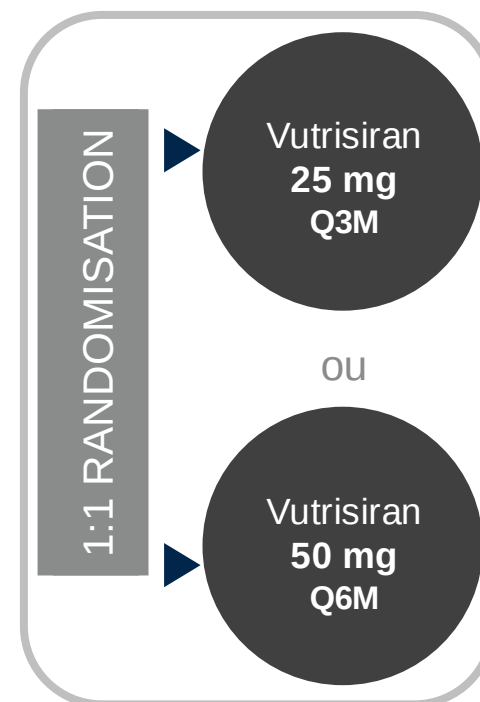
Vutrisiran versus patisiran

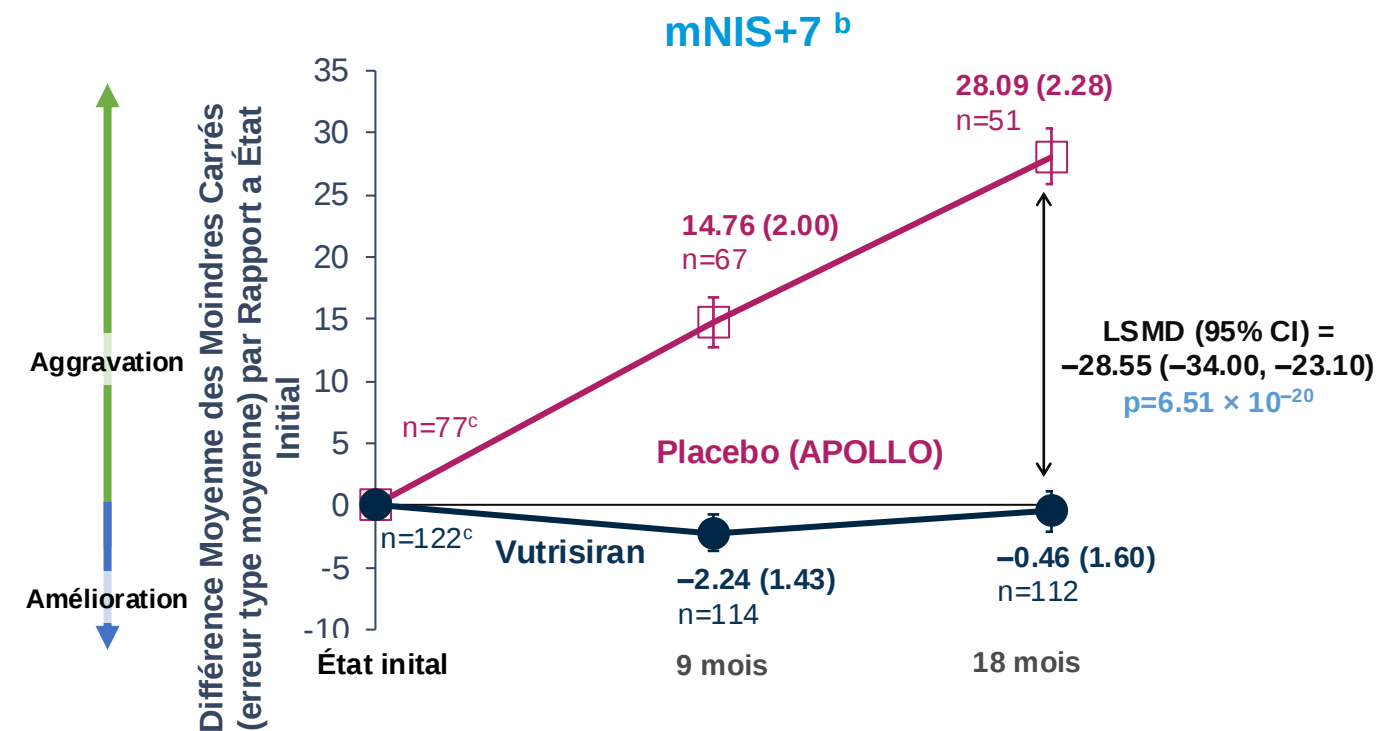
Critère secondaire hiérarchisé :

- Réduction de la TTR

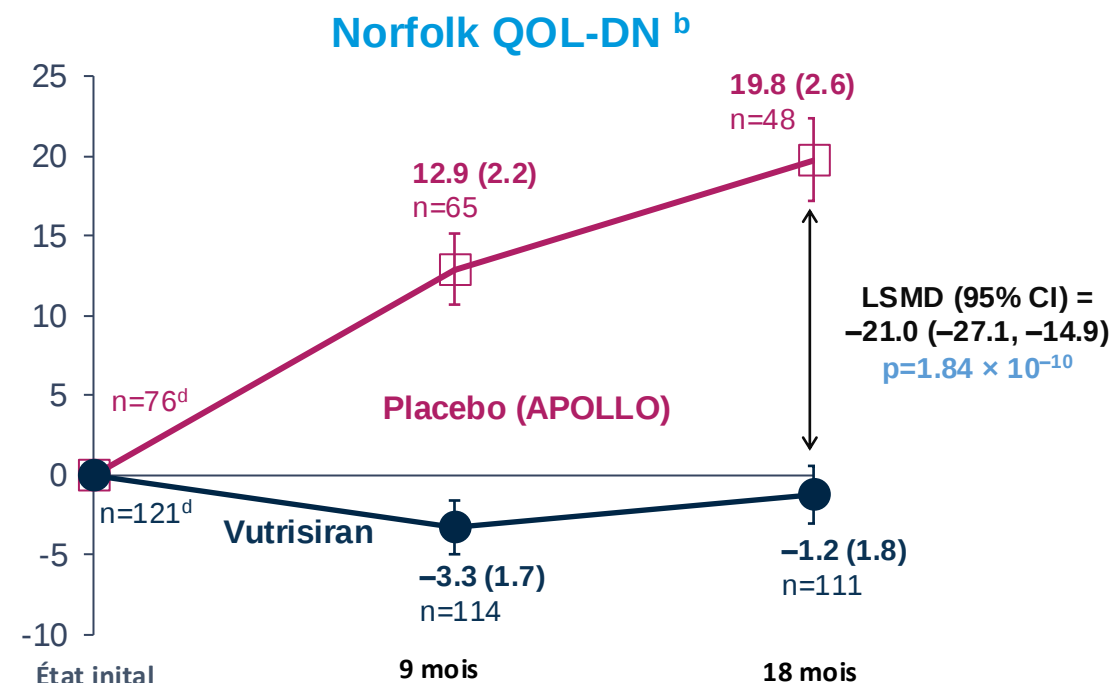
Période d'extension randomisée

18 mois





Amélioration chez 48,3% des patients sous
vutrisiran vs 3,9% placebo



Amélioration chez 56,8% des patients sous
vutrisiran vs 10,4% placebo

HELIOS-A

Améliorations significatives des mNIS+7 & Norfolk QoL

Réduction similaire de la TTR sérique entre vutrisiran et patisiran

• ^aAmélioration: <0 augmentation par rapport à état initial à 18 mois. ^bpopulation mITT (tout patients randomisés ayant reçu quelconque dose du traitement étudié). Valeur n correspond au nombre de patients évaluable à chaque temps donné. Haut score de mNIS+7 correspond à un trouble neuropathique important (intervalle, 0 à 304). ^cInitialement, la moyenne (±SD) de mNIS+7 était de 60.6 (36.0) pour le groupe vutrisiran et 74.6 (37.0) pour le groupe placebo externe. ^dInitialement, la moyenne (±SD) de Norfolk QOL-DN était de 47.1 (26.3) pour le groupe vutrisiran et 55.5 (24.3) pour le groupe placebo externe. Données graphiques pour les scores mNIS+7 et Norfolk QOL-DN à 9 mois sont imputés à des données modèles issues d'ANCOVA/ imputations multiples, et les données graphiques à 18 mois sont des données modèles MMRM. LS, least squares (moindres carrés); LSMD, LS mean difference (différence moyenne); mITT, modified intent-to-treat (destiné à être traité modifié); mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7; Norfolk QOL-DN, Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; SD, standard deviation (écart-type); SE, standard error (erreur type).



Critère d'évaluation, Moyenne (ET), n	Changement moyen par rapport à baseline de la RTE ^a	
	9 mois de RTE Groupe total Vutrisiran (n=149)	18 mois de RTE Groupe total Vutrisiran (n=149)
mNIS+7	0.34 (1.19), n=137	5.44 (1.39), n=130
Norfolk QOL-DN	2.4 (1.3), n=137	5.2 (1.5), n=131
10-MWT	-0.063 (0.016), n=137	-0.087 (0.018), n=131
R-ODS	-1.3 (0.4), n=137	-2.3 (0.4), n=132
IMCm ^b	0.2 (7.2), n=135	-10.3 (8.4), n=128

- Le Vutrisiran a démontré une efficacité clinique maintenue à M18 de la période RTE.

Les évaluations réalisées après l'instauration d'un traitement local standard de l'amylose ATTRv et les évaluations réalisées le jour ou après l'apparition d'un EI COVID-19 grave ont été exclues de l'analyse. ^aLa baseline de la RTE est définie comme la dernière valeur dérivée non manquante avant la première dose de la période de RTE. ^bL'IMCm est défini comme [le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres] × le taux d'albumine en grammes par litre.

Abréviations : 10-MWT, test de marche de 10 mètres ; EI, événement indésirable ; ATTRv, amylose héréditaire à transthyrétine (v pour variant) ; COVID-19, maladie du coronavirus 2019 ; IMCm, indice de masse corporelle modifié ; mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7 ; Norfolk QOL-DN, Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy ; Q3/6M, tous les 3/6 mois ; R-ODS, Rasch-built Overall Disability Scale ; RTE, randomised treatment extension (extension de traitement randomisé) ; ET, écart type.



Maintien d'efficacité à long terme, global OLE Patisiran

Ralentissement aggravation

Durable

Prolongé

Progression en moyenne

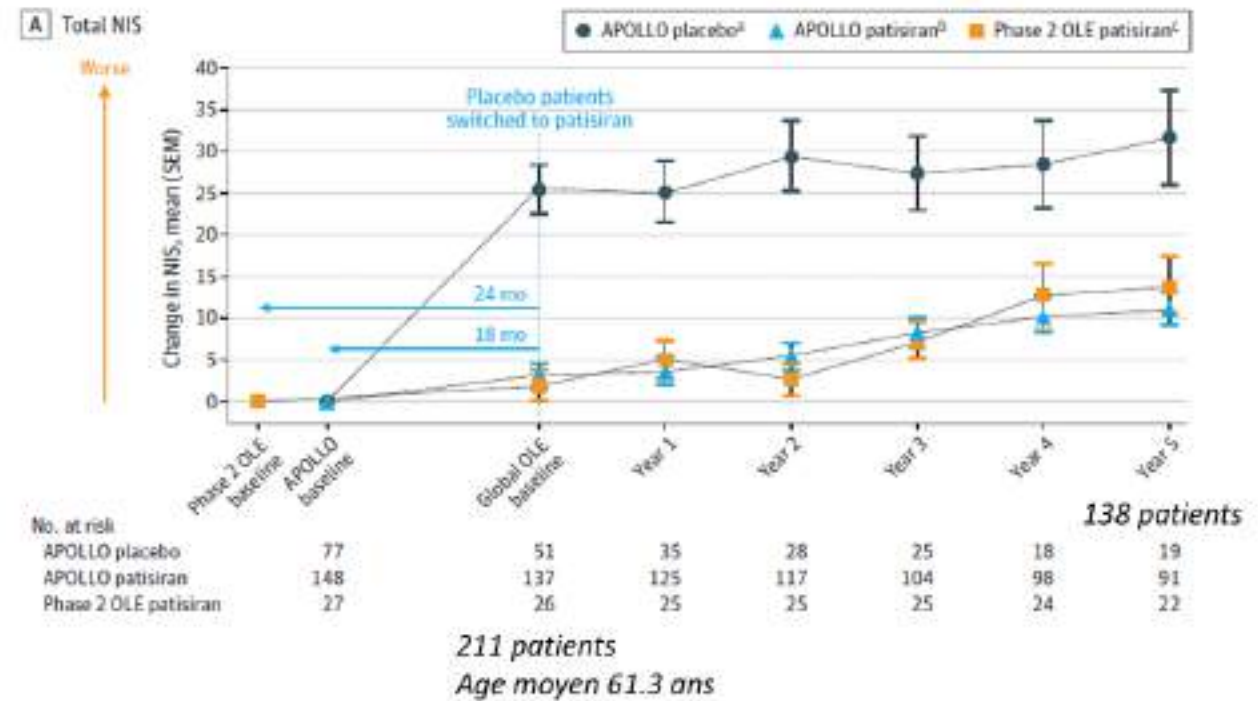
NIS + 10,9 points

Norfolk QOL 4,1

R-ODS – 3,7

65% score PND stable / amélioré

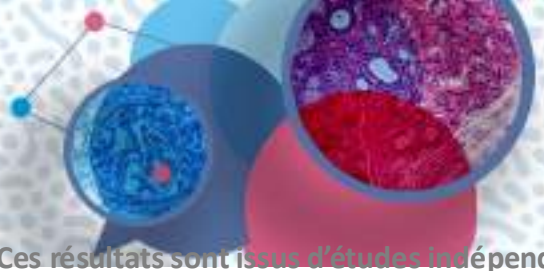
Figure 2. Change in Scores From Parent Study Baseline up to 5 Years in the Global Open-Label Extension (OLE)



Adams et al., 2025; Five-Year Results With Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy; JAMA.



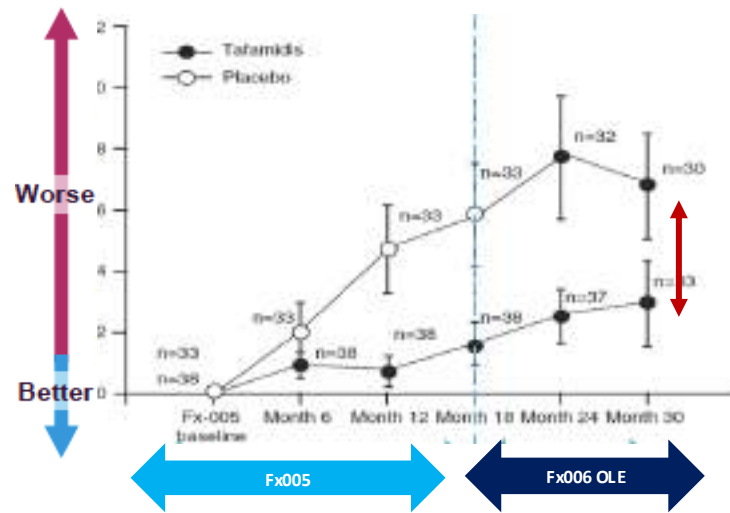
Ce que les études nous ont appris ?



Ces résultats sont issus d'études indépendantes qui n'ont pas vocation à être comparées entre elles

Une fonction neurologique qui peut être améliorée ou préservée si traitée tôt....

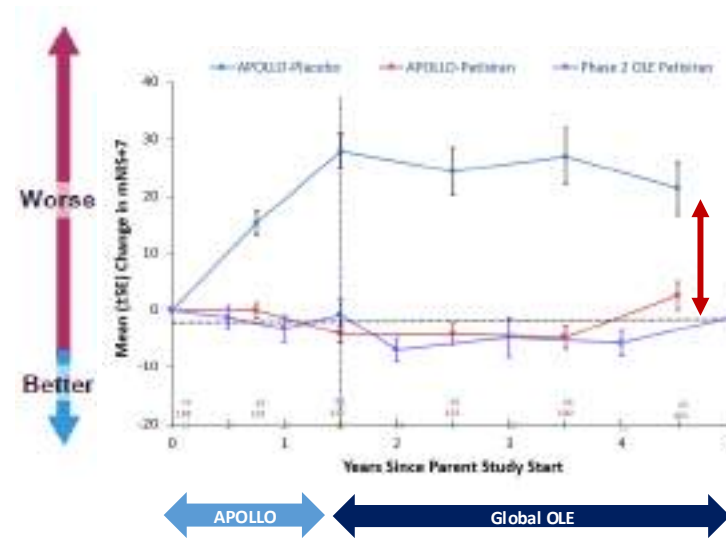
Tafamidis (NIS)



Population étudiée: V30M early onset
Résultats à 30 mois
Paramètre étudié = NIS LL (max 88)
NIS à l'inclusion = 6

Progression VS Baseline moins rapide que PBO²

Patisiran (mNIS+7)



Population étudiée: V30M early & late onset + 38 autres mutations
Résultats OLE à 54 mois⁴
Paramètre étudié = mNIS+7 (max 304)
NIS à l'inclusion = 60,5
mNIS+7 à l'inclusion = 80,9

**Amélioration VS Baseline et PBO qui se maintient dans le temps
Stabilisation chez les patients traités plus tardivement**

Inotersen (mNIS+7)

Worse ↑
Better ↓

● Patisiran ● Inotersen ● Placebo

mNIS+7 Change From NEURO-TTR Baseline (mean ± SE)

Time (weeks)

← NEURO-TTR → ← NEURO-TTR OLE →

Population étudiée : V30M early & late onset, autres mutations⁵
Résultats OLE à 36 mois⁶
Paramètre étudié = mNIS+7 (max 346)
NIS à l'inclusion = 77,6

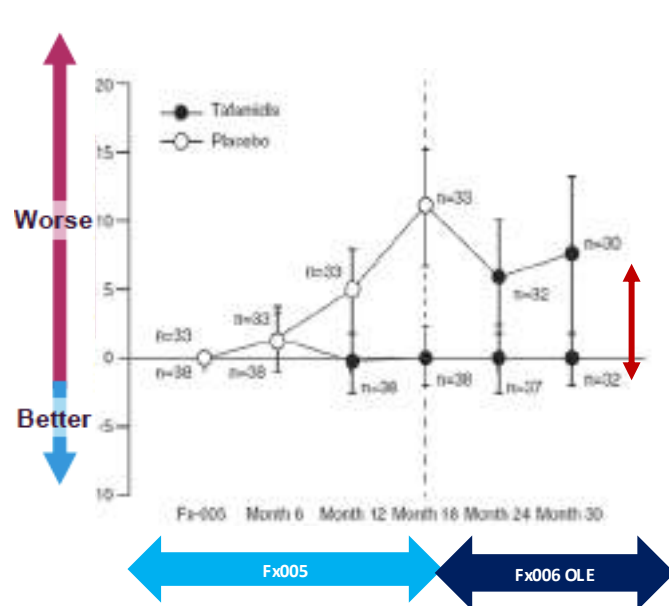
Moindre dégradation de la fonction neurologique VS baseline que vs PBO à 36 mois

• 1.Monteiro JCI Insight. 2019;4(12):e126526 2.Coelho et al J Neurol. 2013 Nov;260(11):2802-14 3.Adams Det al. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):11-21 4,Presented at XVIII Meeting of the international Society of Amyloidosis//Sept 4-8,2022 5.Benson MD et al. N Engl J Med 2018;379:22-31; 6. Brannagan TH, et al. Journal of Neurology (2022) 269:6416-6427 <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11276-8>



Une qualité de vie préservée par un traitement précoce

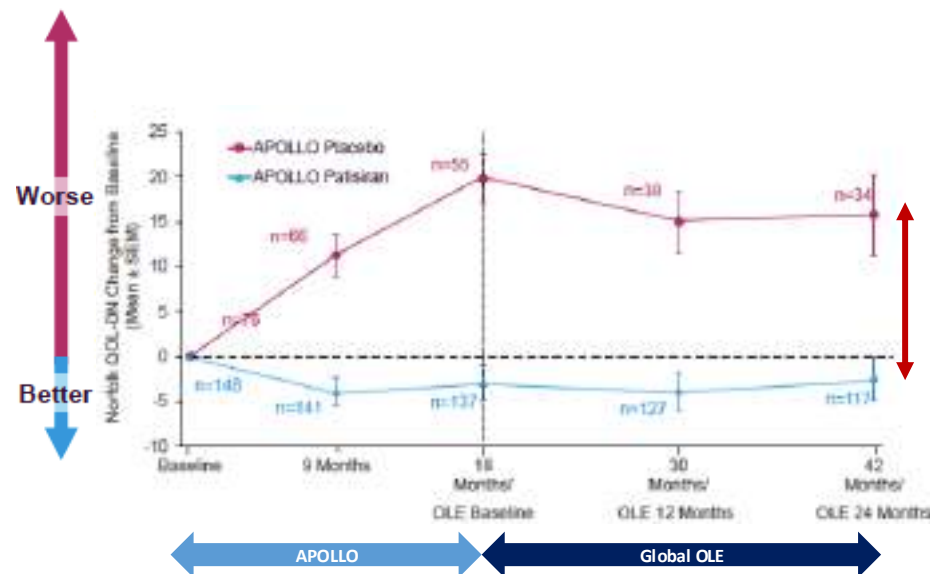
Tafamidis (Norfolk QOL)



Population étudiée: V30M early onset
Résultats à 30 mois
Paramètre étudié = Norfolk-QoL

Stabilisation de la QoL à 30 mois¹

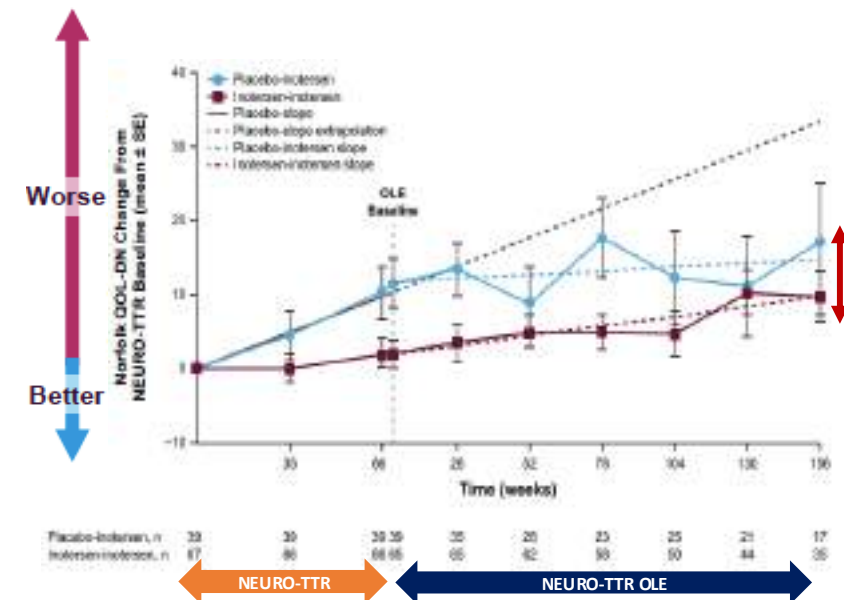
Patisiran (Norfolk QOL)



Population étudiée: V30M early & late onset + 38 autres mutations
Résultats à 42 mois
Paramètre étudié = Norfolk-QoL

Moindre amélioration chez les patients traités plus tardivement

Inotersen (Norfolk QOL)

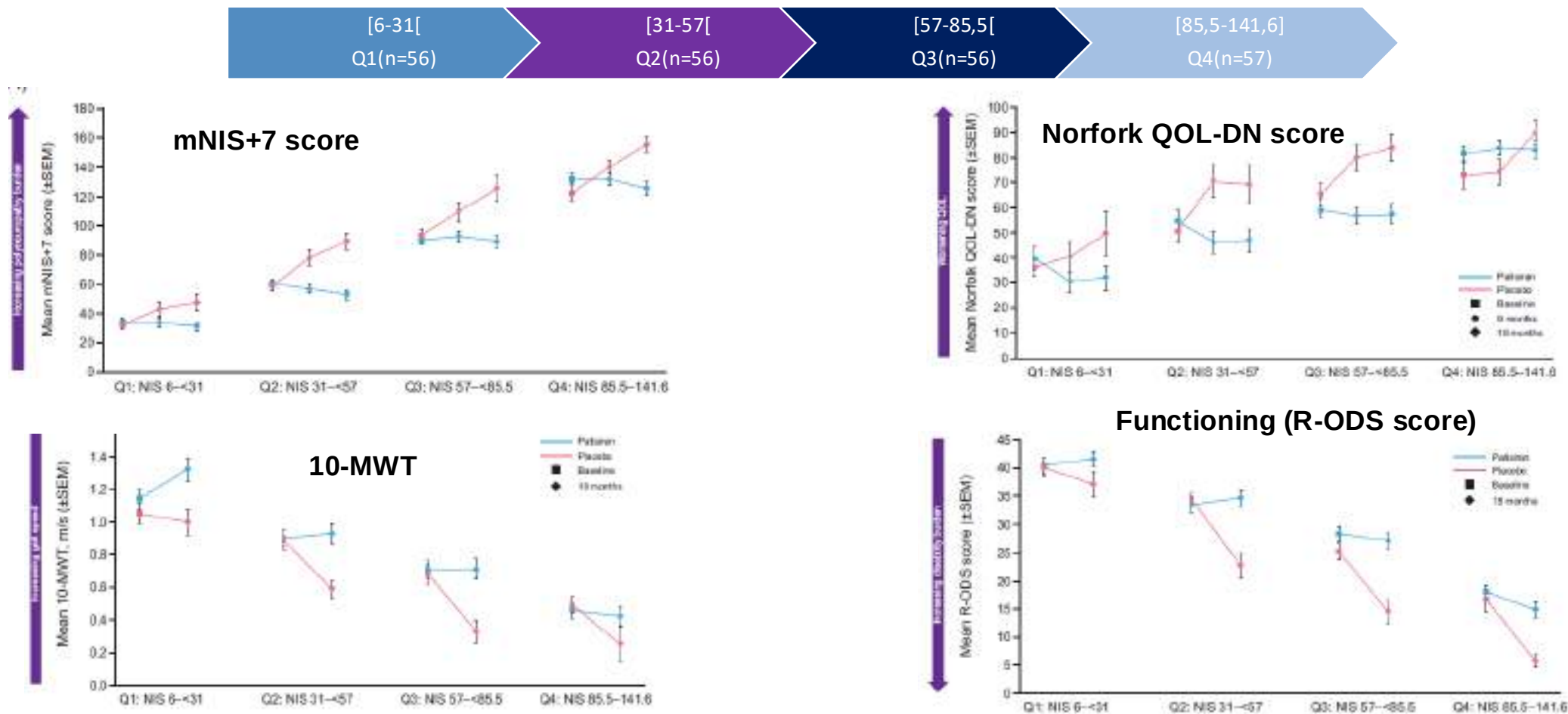


Population étudiée: V30M early & late onset, autres mutations⁴
Résultats OLE à 36 mois⁵
Paramètre étudié = Norfolk-QoL

Moindre dégradation de la qualité de vie vs baseline que vs placebo à 36 mois



Impact de la sévérité de la maladie à baseline sur critères d'efficacité



Les patients les moins sévères à l'inclusion obtiennent le meilleur bénéfice sur les critères de progression neurologique à 18 mois¹



Facteurs associés à amélioration QoL sous Inotersen

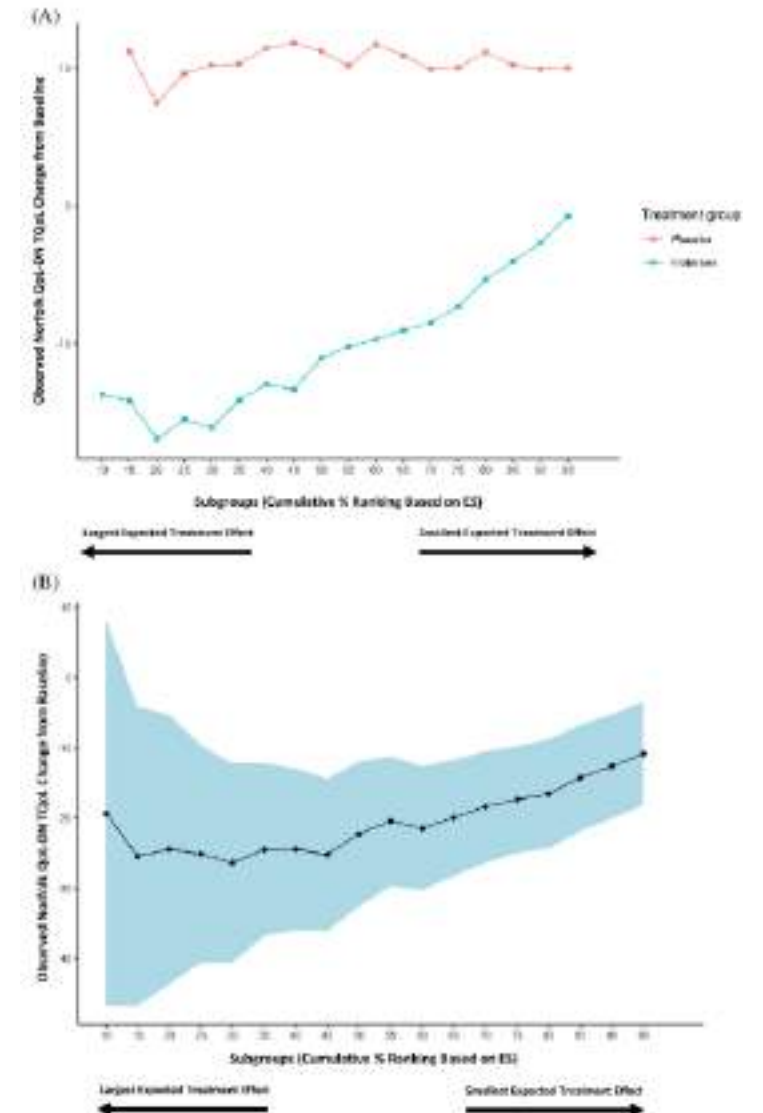
Bénéfice plus marqué du ttt sur l'item
« health related quality of life » chez
patients

Plus jeune

Stade plus précoce

Modèle de régression LASSO

Calcul de score d'efficacité individuel





Bénéfice prolongé sur la survie globale, OLE Patisiran

Taux de mortalité ajusté selon
exposition pour 100 patients/année:

12,8 dans le groupe placebo

3,3 dans le groupe Patisiran

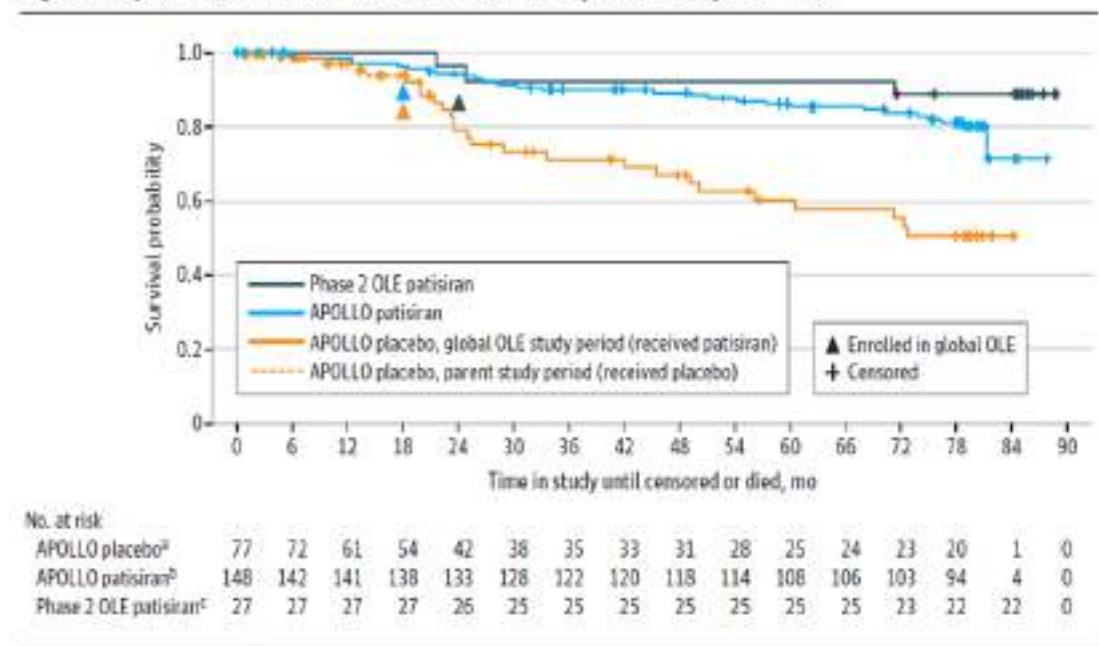
1,7 dans le groupe phase 2 Patisiran

Facteurs prédictifs de survie identifiés:

Score FAP bas (1 vs 2-3) baseline

Ttt précoce par Patisiran

Figure 3. Kaplan-Meier Product-Limit Survival Estimates by Parent Study Treatment

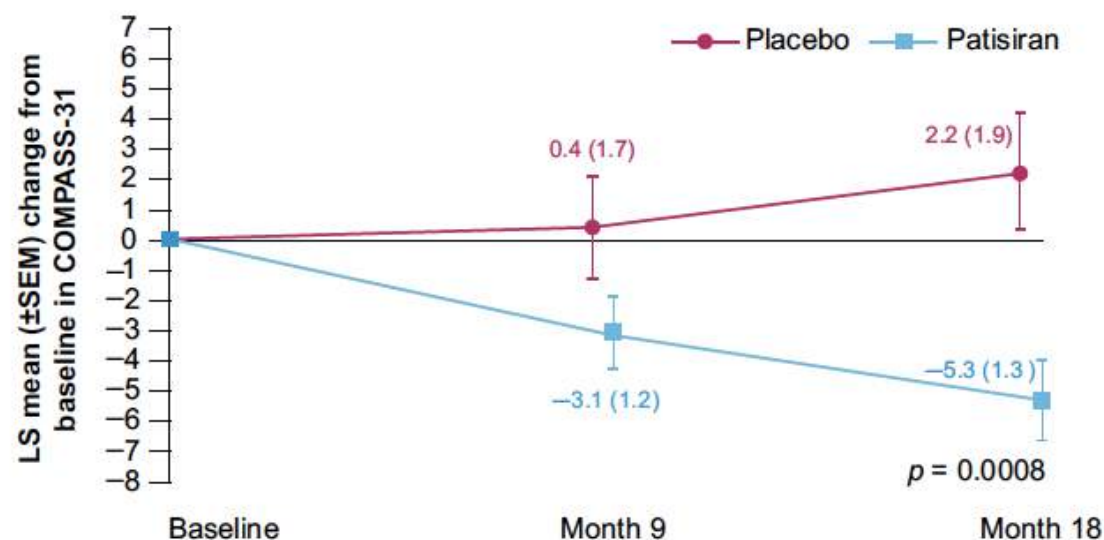




Patisiran improved or stabilized multiple autonomic symptoms from baseline to Month 18 in the APOLLO Study

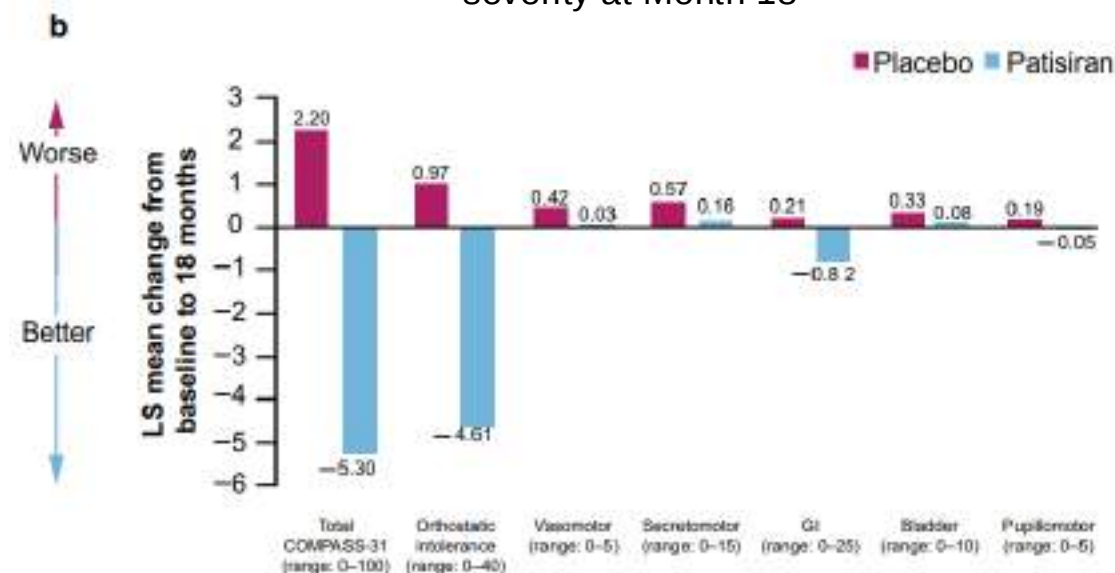
COMPASS-31

Change from baseline to Month 18



COMPASS individual domain:

Change from baseline in diarrhea presence and severity at Month 18



COMPASS-31, Composite Autonomic Symptom Score-31; GI, gastrointestinal; LS, least-squares; SEM, standard error of the mean.

1. Gonzalez-Duarte A et al. *J Neurol* 2020;267:703-712.

Figures adapted from Gonzalez-Duarte et al. 2020.¹



Ce que les études nous ont appris :

- Intérêt d'un traitement précoce
 - La fonction neurologique (et donc la progression du handicap)
 - La qualité de vie
- Maintien d'efficacité (études d'extension)
- Effet sur la mortalité
- Effet sur la dysautonomie



TTR du SNC : place pour stabilisateurs ?

Tafamidis

Passage à faible concentration

BHE $\approx$ 1,5% de la concentration sérique

Vitré $\approx$ 2 fois moins

Pas de données efficacité clinique

Tolcapone

Passage de la barrière hémato-encéphalique

Essais in vitro

Liaison de haute affinité

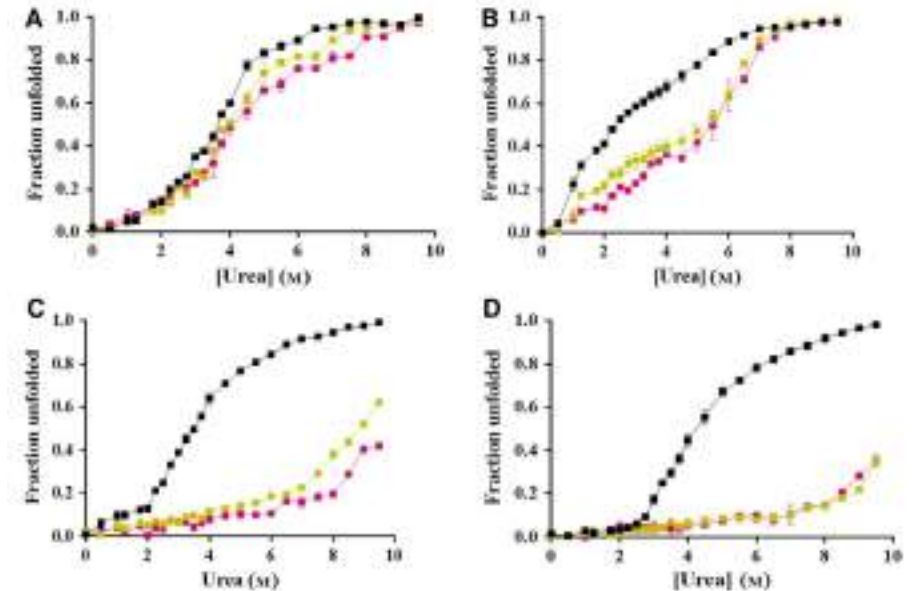
Stabilisation de variants pourvoyeurs d'amylose lepto-méningée, variable

Données in vivo (n=9)

Concentration dans le LCR

tétramère > monomère

Tolérance



Tolcapone effect on urea-induced denaturation of TTR leptomeningeal amyloidosis-associated variants.

(A) A25T-TTR, (B) V30G-TTR, (C) Y114C-TTR, and (D) WT-TTR. Black squares represent the control without tolcapone, while gold and magenta squares correspond to the samples incubated with 20 and 50 μ M of tolcapone, respectively. The values represent mean $\pm$ SEM (n = 3)

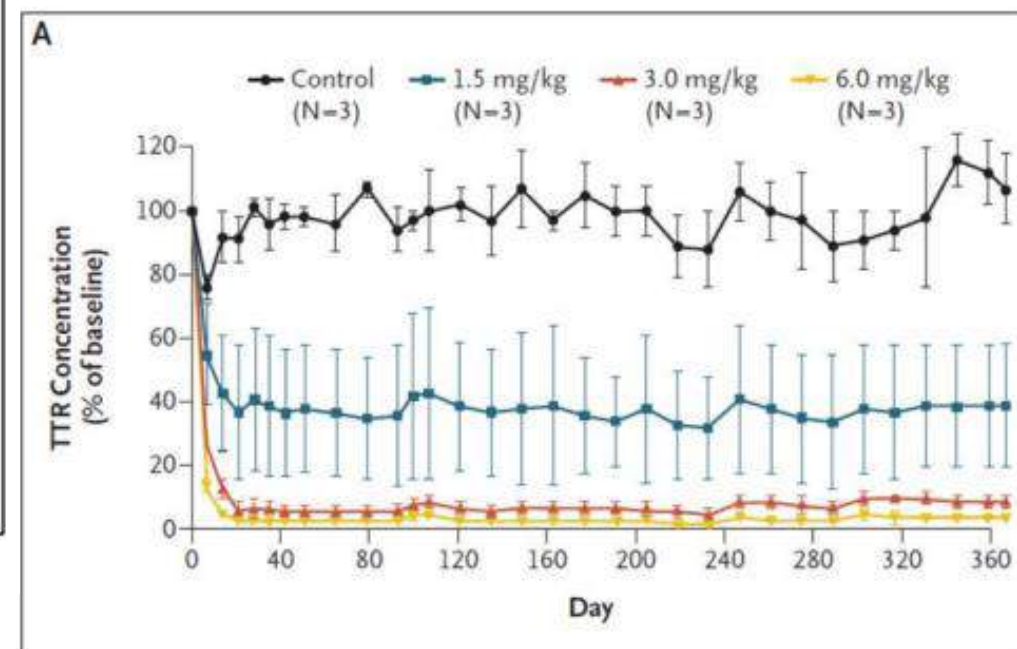
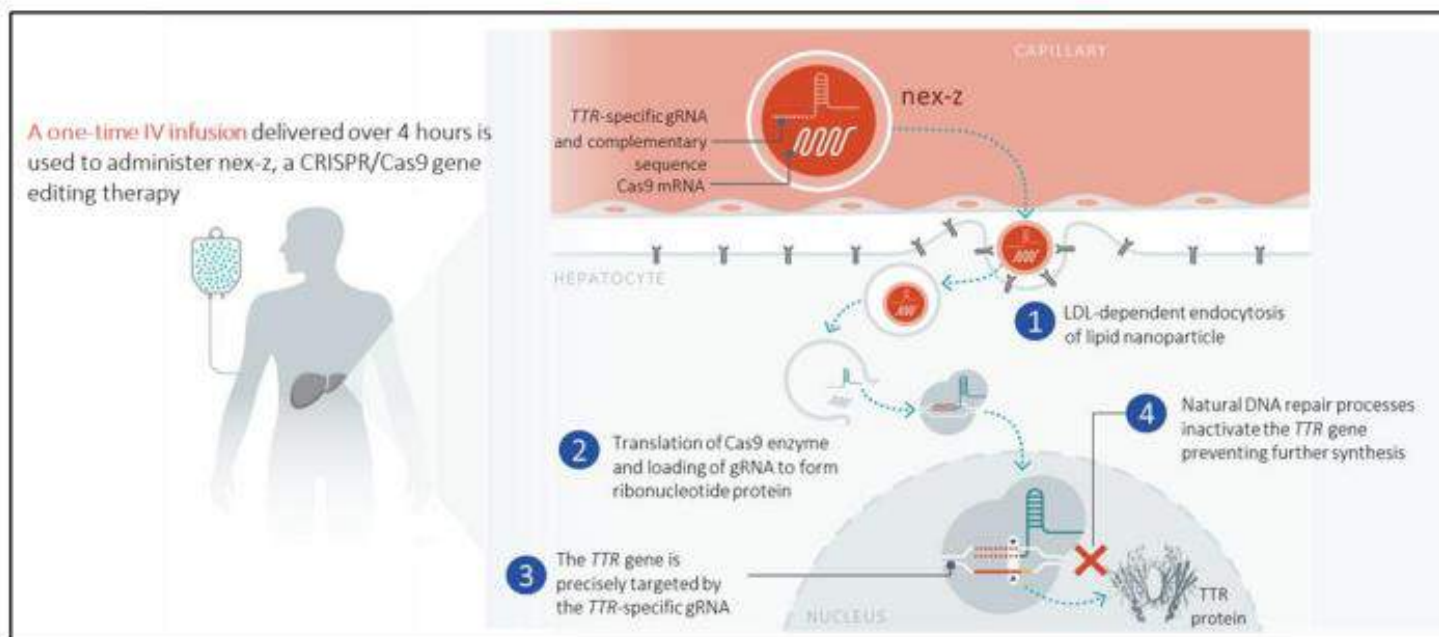
Monteiro C, et al. Cerebrospinal fluid and vitreous body exposure to orally administered tafamidis in hereditary ATTRV30M (p. TTRV50M) amyloidosis patients. *Amyloid* 2018.

Sant'Anna R, et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. *Nat Commun*. 2016

Pinheiro, F, et al, Tolcapone, a potent aggregation inhibitor for the treatment of familial leptomeningeal amyloidosis. *FEBS J*, 2021 Takahashi Y, et al. CSF/plasma levels, transthyretin stabilisation and safety of multiple doses of tolcapone in subjects with hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid*. 2022.



La technologie CRISPR-Cas9: preuve de concept





Nexiguran Ziclumeran Gene Editing in Hereditary ATTR-PN

INTERVENTION

Single-dose nex-z administered via an IV infusion



PART 1: Single-Ascending Dose

0.1 mg/kg (n=3)

0.3 mg/kg (n=3)

0.7 mg/kg (n=3)

1.0 mg/kg (n=6)

N=15

PART 2: Dose Expansion

55 mg (n=16)

80 mg (n=5)

N=21

PRIMARY OBJECTIVES

Evaluate safety, tolerability, and PD

- Measure serum TTR levels

SECONDARY OBJECTIVES

Evaluate efficacy on clinical measures of:

- Changes from baseline in NIS, mNIS+7 (in Part 2 patient cohort only), mBMI, Norfolk QoL-DN, and NfL

*Other inclusion criteria included body weight of ≥ 45 kg at screening visit, lack of access to approved ATTR and/or progression of ATTRv-PN despite use of approved treatments for the disease. Exclusion criteria included amyloidosis attributable to non-TTR protein (eg, AL amyloidosis), known leptomeningeal ATTR, and use of TTR-directed therapy for ATTR within a certain timeframe (ie, patisiran, inotersen, vutrisiran, tafamidis, diflunisal, doxycycline, tauroursodeoxycholic acid, or any other investigational agent for the treatment of ATTR-PN).

AL, light chain; IV, intravenous; mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7; mBMI, modified body mass index; NfL, neurofilament light chain; NIS, Neuropathy Impairment Score; Norfolk QoL-DN, Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy questionnaire; PD, pharmacodynamics; TTR, transthyretin.

Clinicaltrials.gov. Accessed Mar 18, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04601051>.



Effet sur le taux de TTR et la sévérité de neuropathie

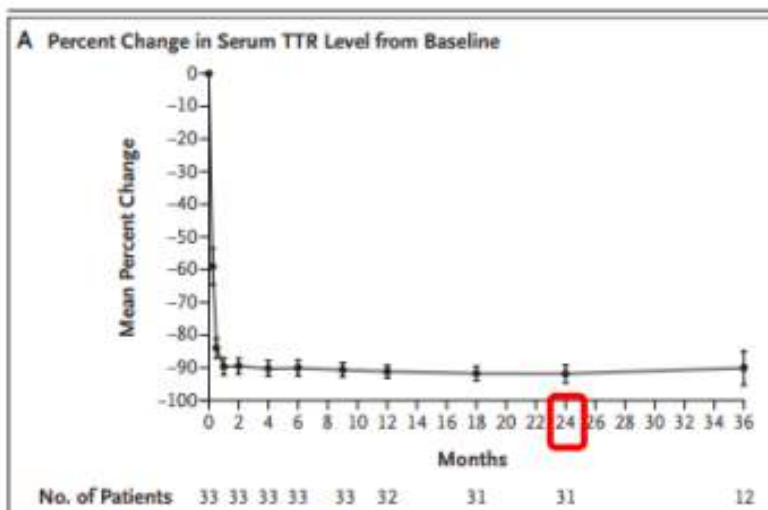


Figure 1. Reduction in Serum TTR Levels in Patients Who Received Nex-z at a Dose of More Than 0.1 mg per Kilogram.

Panel A shows the mean percentage change from baseline in transthyretin (TTR) levels after a single intravenous infusion of nexiguran ziclumeran (nex-z). The mean change in the transthyretin (TTR) level was -84% at day 14, -90% at day 28, -91% at month 12, -92% at month 24, and -90% at month 36. Panel B shows the corresponding mean absolute serum TTR

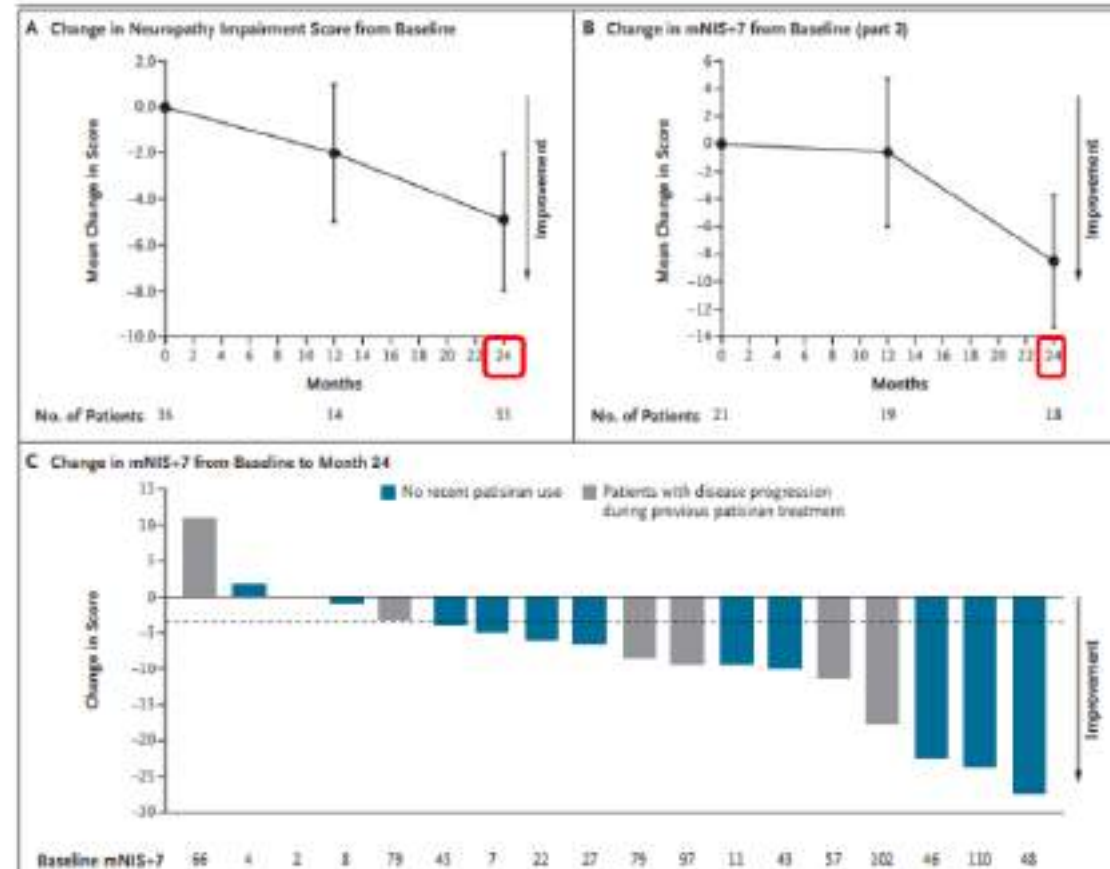


Figure 2. Change from Baseline in Neuropathy Impairment Score (Parts 1 and 2) and mNIS+7 (Part 2).

Panel A shows the mean change from baseline in the Neuropathy Impairment Score in all patients in parts 1 and 2 of the study; the score is assessed on a scale from 0 to 244, with higher scores indicating more impairment. The mean change in the Neuropathy Impairment Score was -2.0 at month 12 and -4.9 at month 24. Panel B shows the mean changes from baseline in the modified Neuropathy Impairment Score+7 (mNIS+7) in all patients in part 2 of the study. The mNIS+7 is assessed on a scale from 0 to 304, with higher scores indicating more impairment. The mean changes in the mNIS+7 were -0.6 at month 12 and -8.3 at month 24. In Panels A and B, I bars indicate 95% confidence intervals. Panel C shows the changes in the mNIS+7 from baseline to month 24 for each patient, according to previous receipt of patisiran (no recent use or disease progression during therapy). The dashed line provides a reference for clinically meaningful improvement (reduction of ≥4 points).¹⁷ Of the 18 patients with data, 13 had clinically meaningful improvement.



Remerciements

Platinum sponsor



Premium sponsors



Silver sponsors

