



Actualités thérapeutiques dans l'amylose TTR en 2025

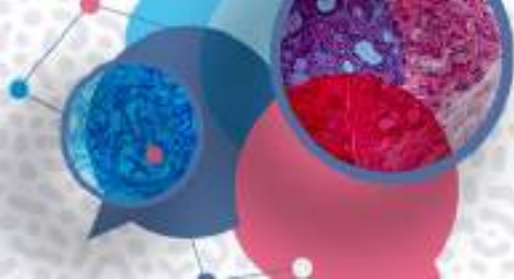
Gilbert HABIB / La Timone / Marseille

Journée organisée par :



www.masterclass-amylose.com





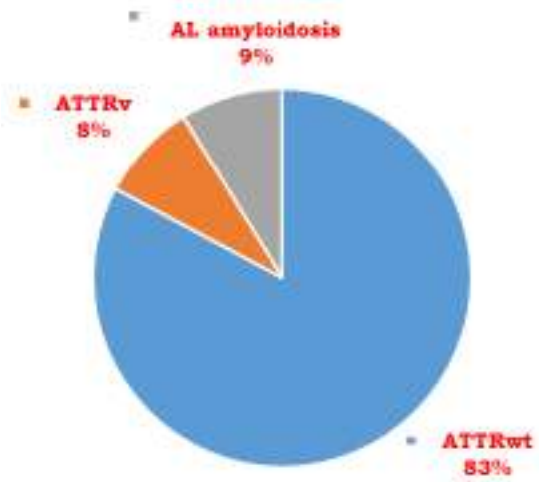
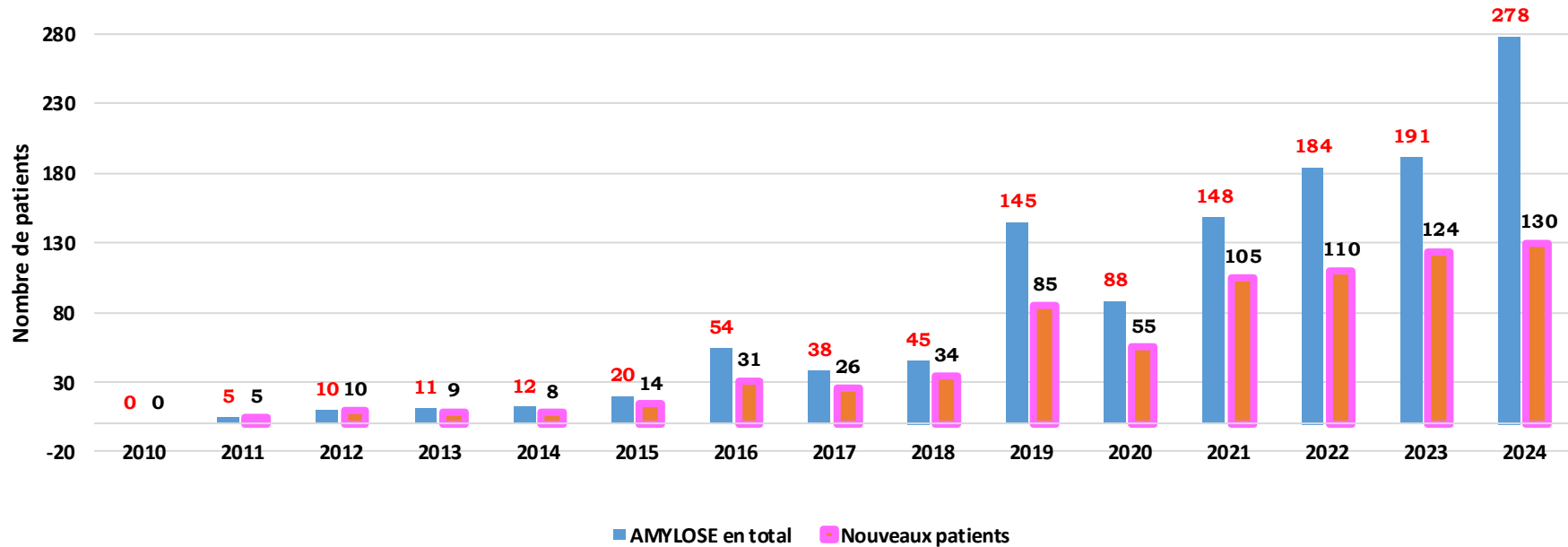
DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT POTENTIELS

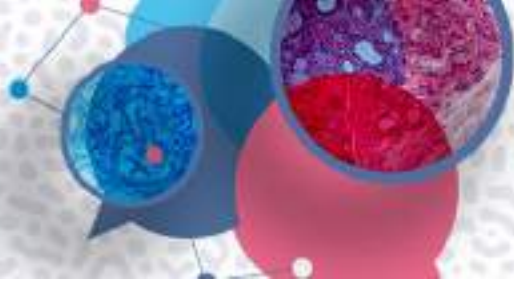
Intervenant: Gilbert HABIB

- Consultant - Alnylam, Astra-Zeneca, Bayer, Pfizer

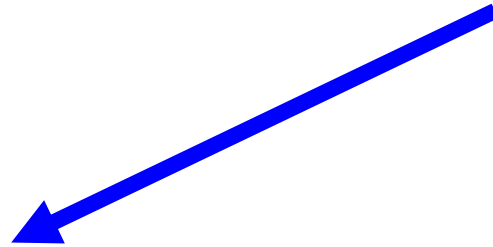
CENTRE DE REFERENCE CONSTITUTIF DES CARDIOMYOPATHIES DE MARSEILLE

Nombre de patients avec amylose par année

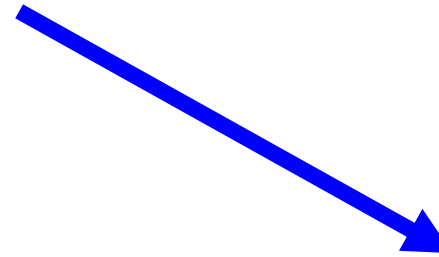




Objectifs du traitement de l'amylose TTR

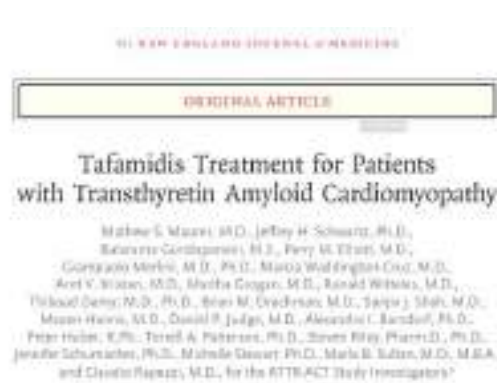


***Améliorer
la qualité de vie***

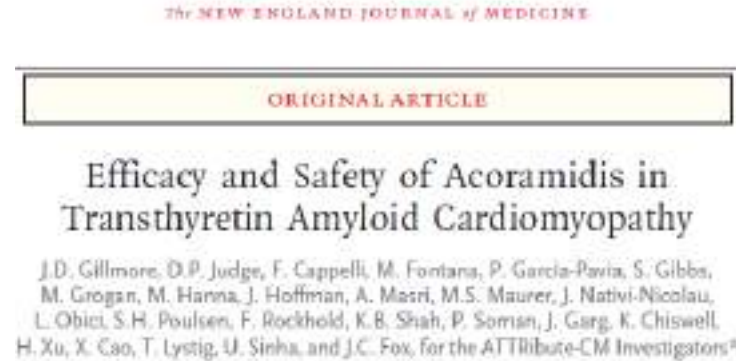


***Améliorer
le pronostic***

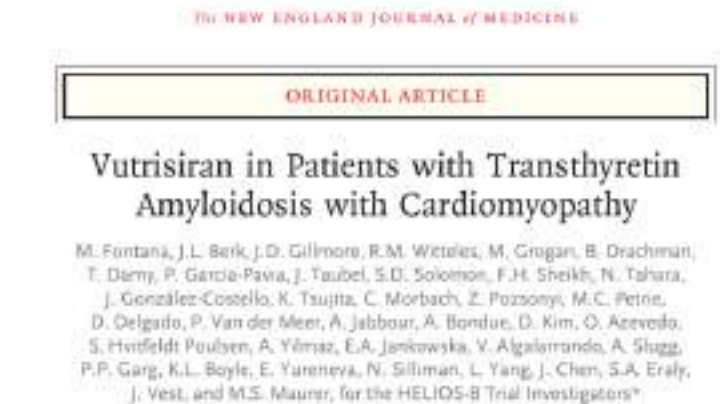
Améliorer la survie dans l'amylose cardiaque ?



**2018 : Tafamidis
étude ATTR-ACT**



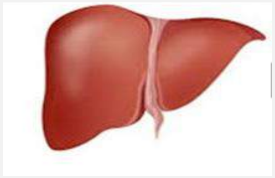
**2024: Acoramidis
étude ATTRIBUTE-CM**



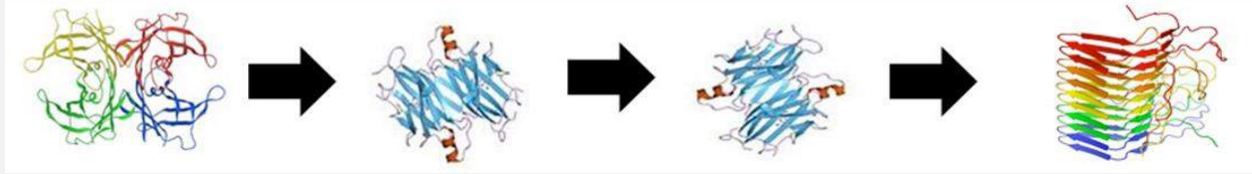
**2024: Vutrisiran
étude HELIOS -B**

Physiopathologie de l'amylose TTR

**Synthèse
hépatique**



Création des fibrilles amyloïdes

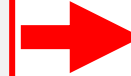


TTR tétramère

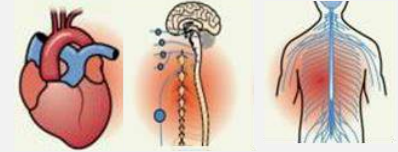
TTR monomère

Mauvais repliement

Fibrilles amyloïdes

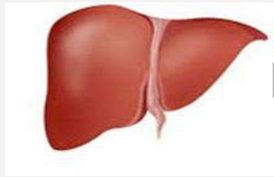


Dépôts tissulaires

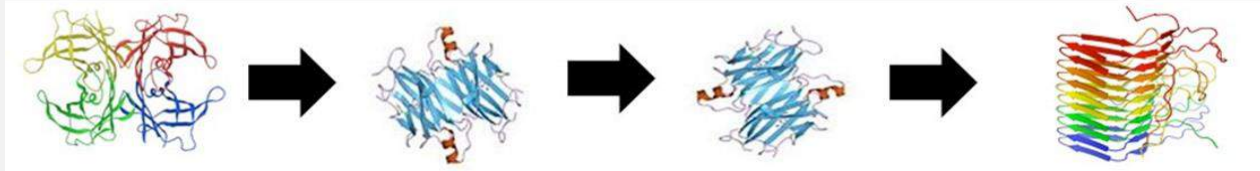


Traitement de l'amylose TTR

Synthèse hépatique



Création des fibrilles amyloïdes



TTR tétramère

TTR monomère

Mauvais repliement

Fibrilles amyloïdes

Dépôts tissulaires



Bloquer la synthèse TTR

- Greffe hépatique
- RNA silencing

siRNA:

Patisiran

Vutrisiran

ASO

Inotersen

Eplontersen

- Thérapie génique

CRISPR-Cas9:

NTLA-2001

Stabiliser la TTR

Non-selective agents

Diflunisal

Selective agents

Tafamidis

Acoramidis

Éliminer les dépôts tissulaires

Doxycycline
and TUDCA

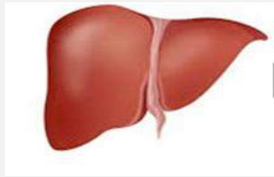
Monoclonal Ab

PRX004

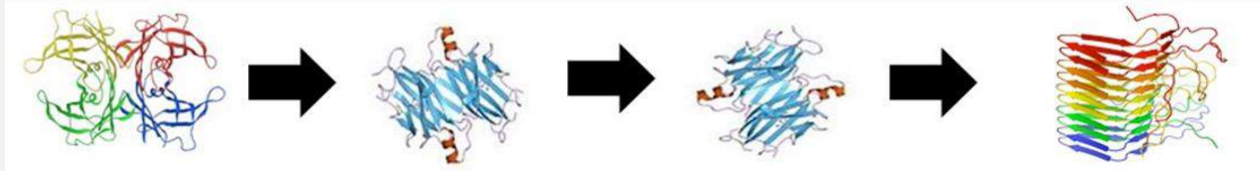
NI006

Traitement de l'amylose TTR

Synthèse hépatique



Création des fibrilles amyloïdes



TTR tétramère

TTR monomère

Mauvais repliement

Fibrilles amyloïdes

Dépôts tissulaires



Bloquer la synthèse TTR

- Greffe hépatique
- RNA silencing

siRNA:

Patisiran

Vutrisiran

ASO

Inotersen

Eplontersen

- Thérapie génique

CRISPR-Cas9:

NTLA-2001

Stabiliser la TTR

Non-selective agents

Diflunisal

Selective agents

Tafamidis

Acoramidis

Éliminer les dépôts tissulaires

Doxycycline
and TUDCA

Monoclonal Ab

PRX004

NI006

ORIGINAL ARTICLE

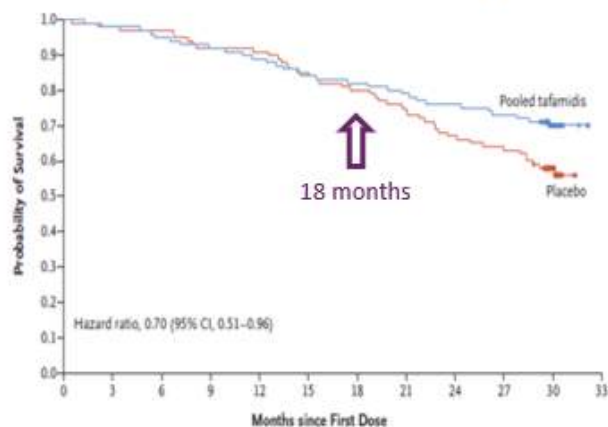
Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Matthew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D.,
 Roberto G. Gonsky, M.D., Perry M. Elliott, M.D.,
 Gargaro Merino, M.D., Ph.D., Marco Wadling, M.D.,
 Ariel V. Aronson, M.D., Martha C. Grogan, M.D., Ronald Whitely, M.D.,
 Richard G. Barr, M.D., Ph.D., Brian M. Glickman, M.D., Sampa J. Shah, M.D.,
 Muzen Harris, M.D., David R. Judge, M.D., Alexander C. Bartelds, Ph.D.,
 Peter Hain, R.Ph., Terrell A. Patterson, Ph.D., Steven Ray, Ph.D., Ph.D.,
 Jennifer Schumacher, Ph.D., Michele Gossart, Ph.D., Maria B. Salton, M.D., M.S.A.,
 and Claudio Raposo, M.D., for the ATTR-ACT Study Investigators*

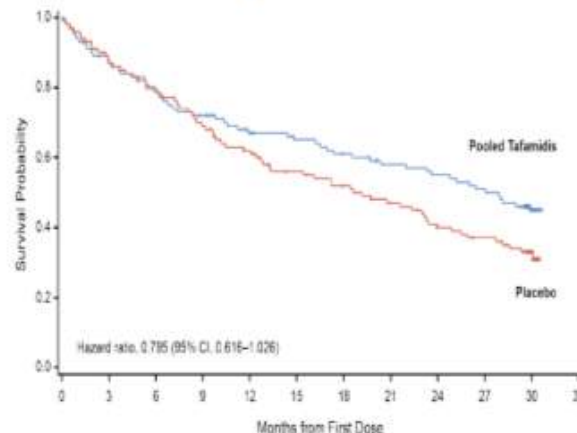
Tafamidis : étude ATTR-ACT

A 30 mois, le tafamidis a été associé à une **réduction du risque de 30% de la mortalité** toutes causes confondues et des hospitalisations liées aux maladies CV par rapport au placebo.
 La **différence de survie à 30 mois était de 19%.**

All-Cause Mortality



CV-Hospitalizations



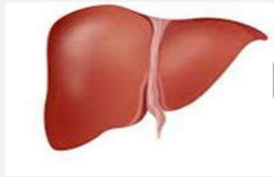
Recommendations for the treatment of transthyretin amyloidosis-cardiac amyloidosis

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Tafamidis is recommended in patients with genetic testing proven hereditary hTTR-CMP and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality. ⁹⁷⁹	I	B
Tafamidis is recommended in patients with wtTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality. ⁹⁷⁹	I	B

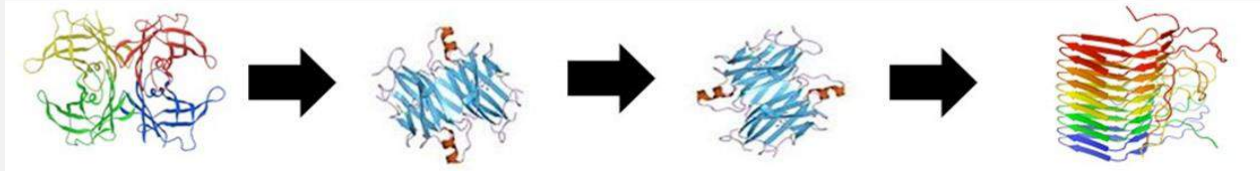
Sur une période de 30 mois, le tafamidis a été associé à une mortalité toutes causes confondues inférieure à celle du placebo (29,5 % vs 42,9 % ; **HR 0,70** [IC 95 % 0,51-0,96]) : 30% de réduction du risque de mortalité et à un taux d'hospitalisations liées aux maladies cardiovasculaires inférieur à celui du placebo avec un rapport de risque relatif de 0,68 (0,48/an vs 0,70/an ; IC 95 % 0,56-0,81).

Traitement de l'amylose TTR

Synthèse hépatique



Création des fibrilles amyloïdes



TTR tétramère

TTR monomère

Mauvais repliement

Fibrilles amyloïdes



Dépôts tissulaires



Bloquer la synthèse TTR

- Greffe hépatique
- RNA silencing

siRNA:

Patisiran

Vutrisiran

ASO

Inotersen

Eplontersen

- Thérapie génique

CRISPR-Cas9:

NTLA-2001

Stabiliser la TTR

Non-selective agents

Diflunisal

Selective agents

Tafamidis

Acoramidis

Éliminer les dépôts tissulaires

Doxycycline and TUDCA

Monoclonal Ab

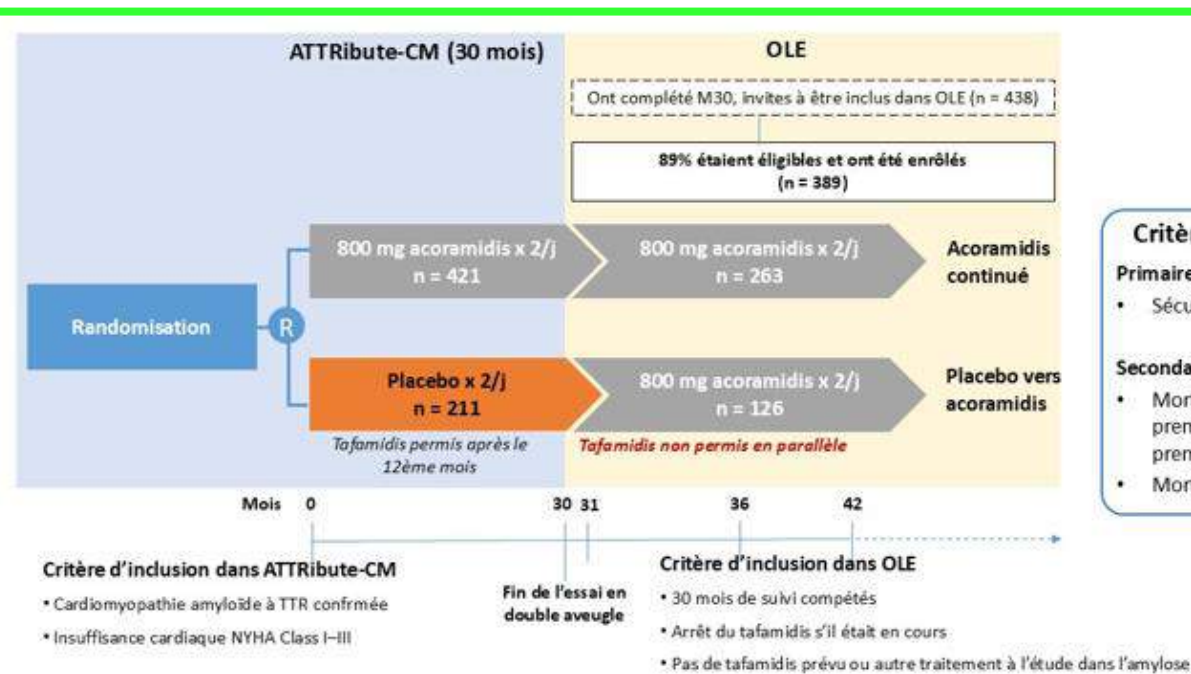
PRX004

NI006

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

J.D. Gillmore, D.P. Judge, F. Cappelli, M. Fontana, P. Garcia-Pavia, S. Gibbs, M. Grogan, M. Hanna, J. Hoffman, A. Masri, M.S. Maurer, J. Nativi-Nicolau, L. Obici, S.H. Poulsen, F. Rockhold, K.B. Shah, P. Soman, J. Garg, K. Chiswell, H. Xu, X. Cao, T. Lystig, U. Sinha, and J.C. Fox, for the ATTRIBUTE-CM Investigators*



Critères évalués dans OLE

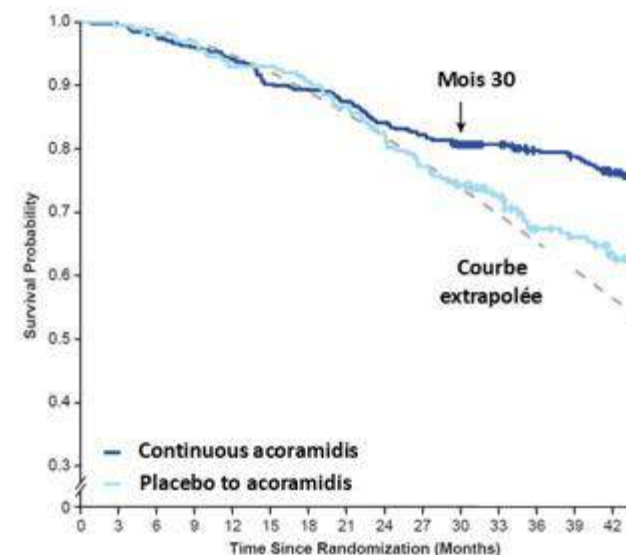
Primaire

- Sécurité à long terme

Secondaires

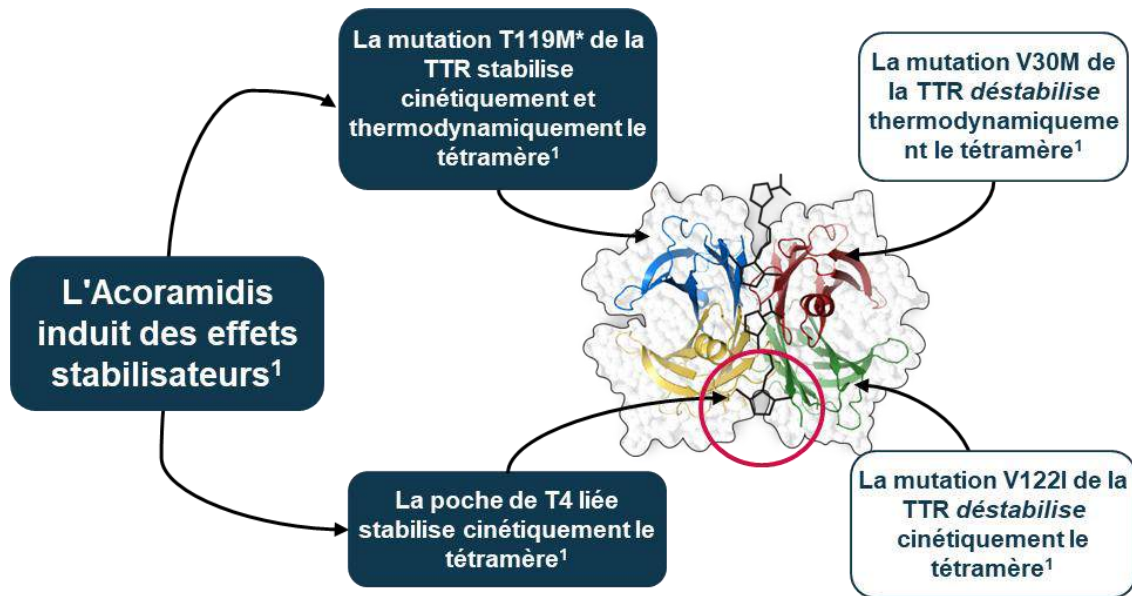
- Mortalité, ou mortalité ou première hospitalisation CV, première hospitalisation CV
- Mortalité ou hospitalisation CV

Acoramidis : étude ATTRIBUTE-CM

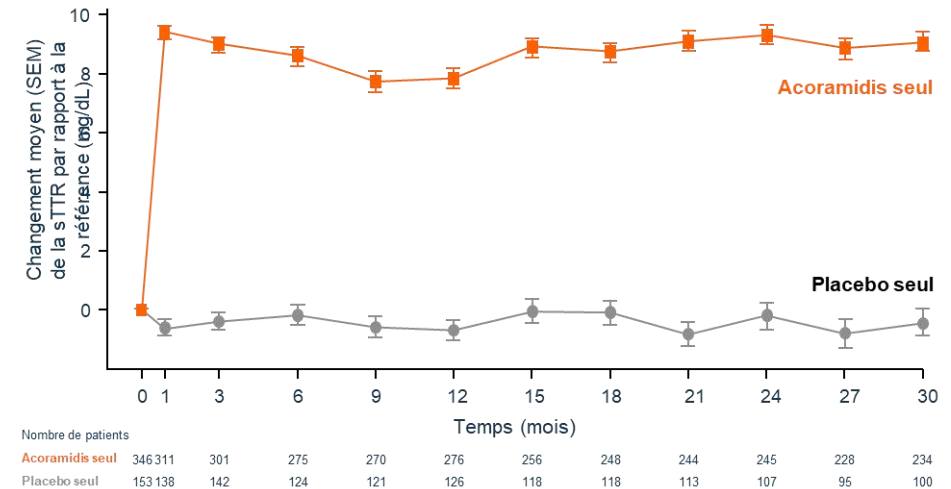


Mécanisme d'action de l'Acoramidis

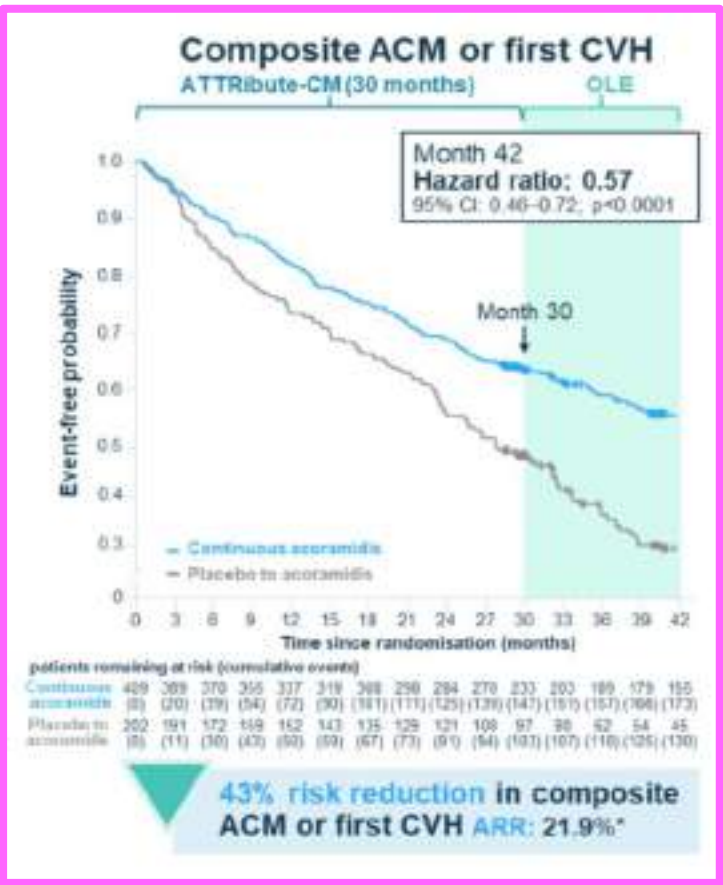
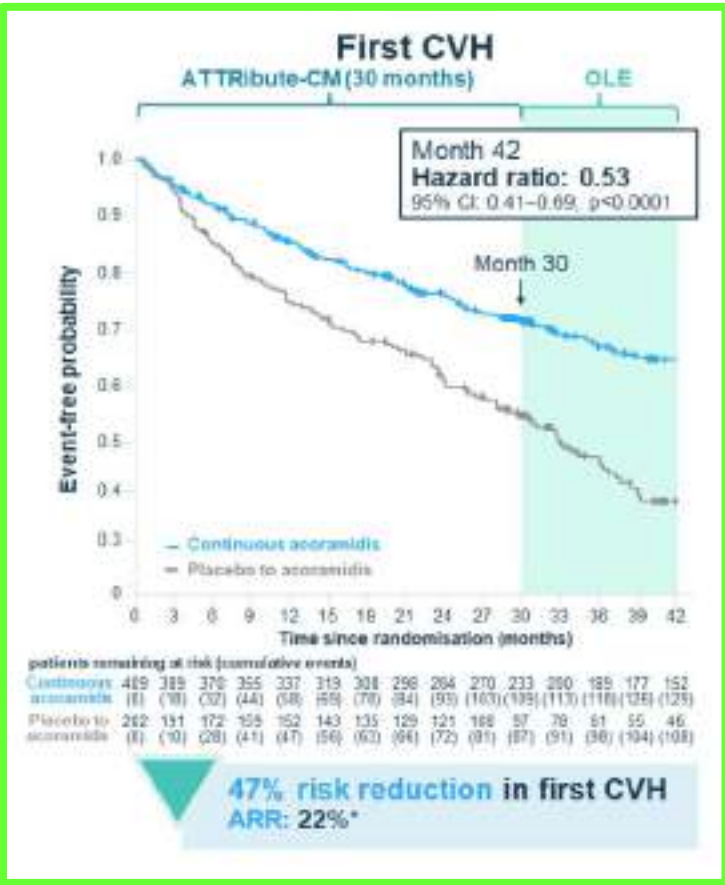
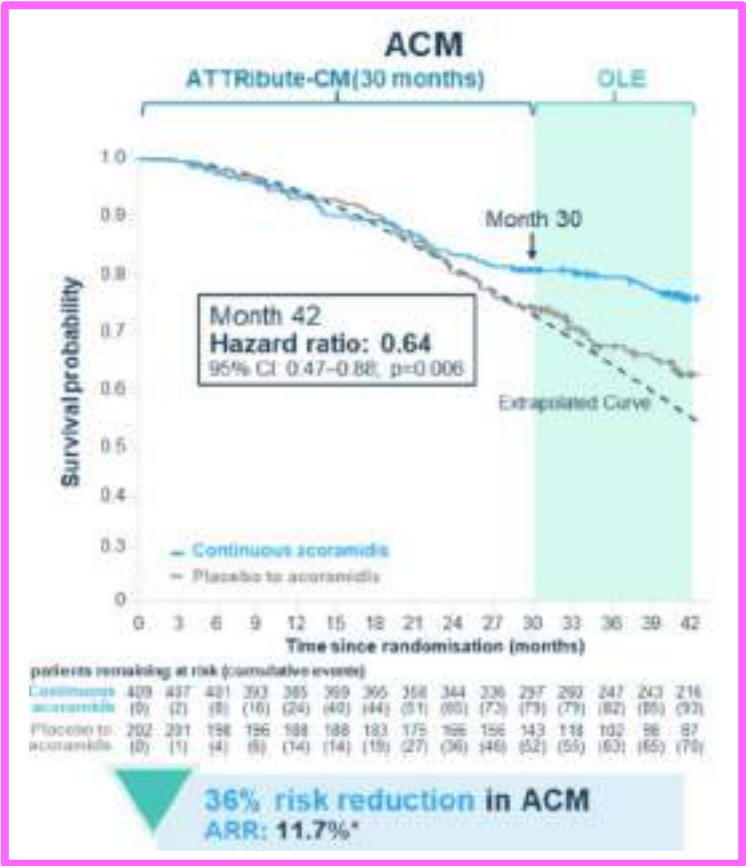
L'acoramidis imite la mutation génétique protectrice T119M pour obtenir une stabilisation maximale de la TTR



L'acoramidis ralentit la dissociation du tétramère et augmente ainsi les taux sériques de TTR



Réduction soutenue de la mortalité toutes causes et des hospitalisations CV à 42 mois avec acoramidis en continu

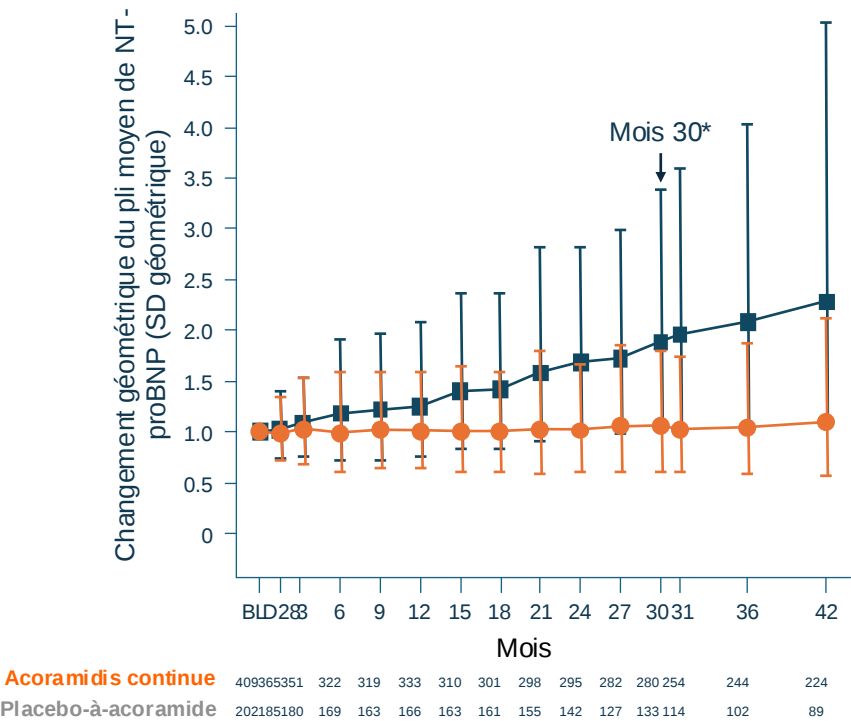


All graphs adapted from Judge DP, et al. 2025.
*ARR is calculated by subtracting the percentage of events in the continuous acoramidis group from the percentage of events in the placebo to acoramidis group.
ACM, all-cause mortality; ARR, absolute risk reduction; CI, confidence interval; CVH, cardiovascular hospitalisation.
Judge DP, et al. Circulation. 2025;151(9):601-611.

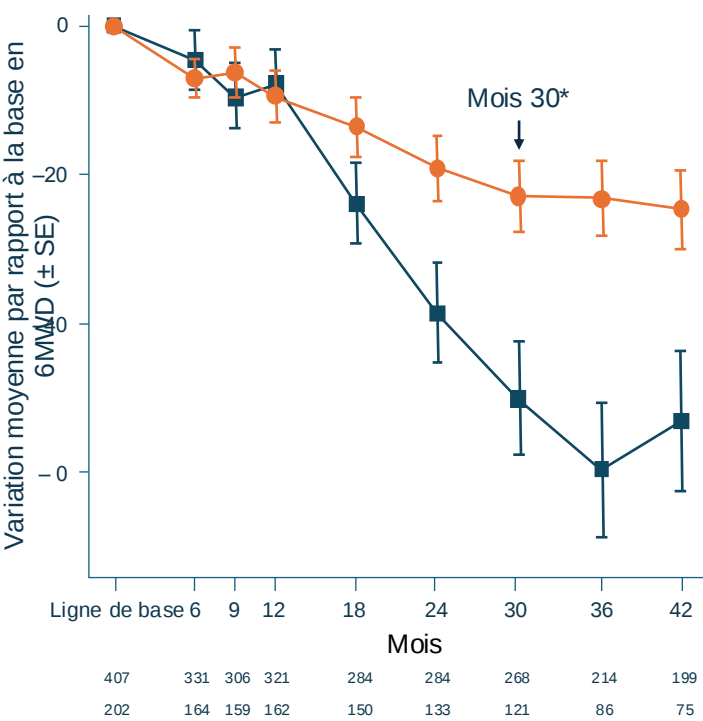
Amélioration fonctionnelle et biologique sous Acoramidis après 42 mois

ATTRibute-CM OLE

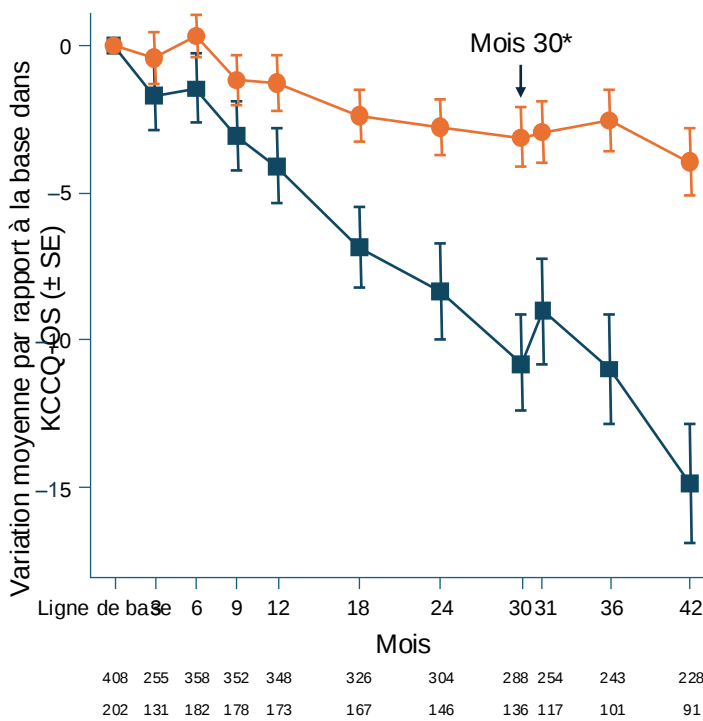
NT-proBNP



6MWD



KCCQ-OS

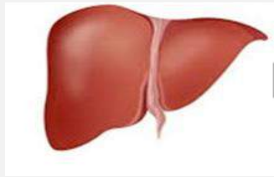


Adapté de Judge DP, et al. 2025.

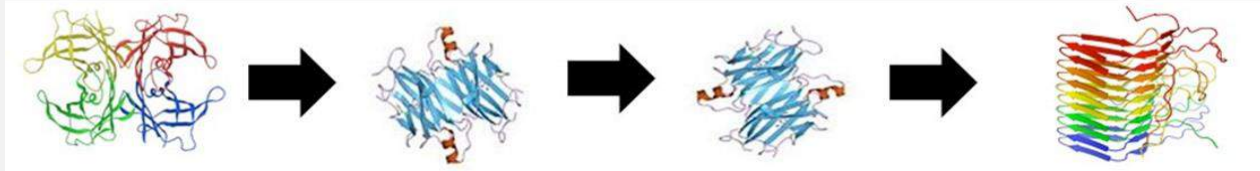
- *La flèche au 30e mois indique le dernier point de suivi dans l'ATTRibute-CM et le début de l'étude OLE lorsque les patients du groupe placebo ont été transférés à l'acoramide. Les données concernent l'ensemble complet de l'analyse. L'ensemble complet comprenait la population modifiée avec intention de traiter dans ATTRibute-CM, définie comme tous les patients randomisés à l'acoramidis ou au placebo, ayant reçu ≥1 dose d'acoramidis ou placebo, ayant reçu ≥1 évaluation d'efficacité après le départ, et présentant un eGFR de base de ≥30 mL/min/1,73 m². 6MWD, 6 minutes à pied ; eGFR, taux de filtration glomérulaire estimé ; KCCQ-OS, Questionnaire de cardiomyopathie de Kansas City ; NT-proBNP, peptide natriurétique N-terminal pro-B ; OLE, extension ouverte ; SD, écart-type ; SE, erreur standard.
- Judge DP, et al. Circulation. 2025 ; 151(9) : 601–611.

Traitement de l'amylose TTR

Synthèse hépatique



Création des fibrilles amyloïdes



TTR tétramère

TTR monomère

Mauvais repliement

Fibrilles amyloïdes



Dépôts tissulaires



Bloquer la synthèse TTR

- Greffe hépatique
- RNA silencing

siRNA:

Patisiran

Vutrisiran

ASO

Inotersen

Eplontersen

- Thérapie génique

CRISPR-Cas9:

NTLA-2001

Stabiliser la TTR

Non-selective agents

Diflunisal

Selective agents

Tafamidis

Acoramidis

Éliminer les dépôts tissulaires

Doxycycline and TUDCA

Monoclonal Ab

PRX004

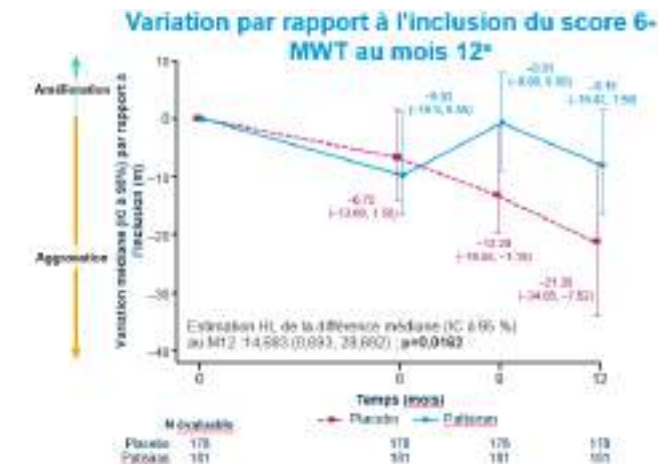
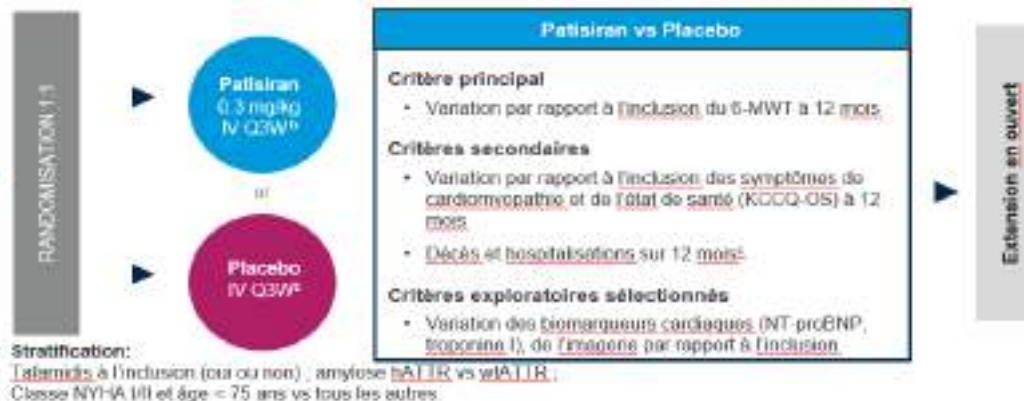
NI006



Patisiran : étude APOLLO-B

Population, N=360

- Amylose ATTR : type sauvage ou toutes mutations du la TTR.
- Cardiomyopathie confirmée et antécédents médicaux d'IC symptomatique
- NYHA ≤ III ; marche minimale et limites NT-proBNP à l'inclusion
- ≤ 30 % sous traitement de fond par tafamidis à l'inclusion



Indication

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

EVALUATION DE LA PROGRESSION SOUS TAFAMIDIS 61mg selon le consensus de l'ESC ATTR-CM de 2021 1 paramètre minimum doit être coché dans 2 des domaines suivants : clinique ou biologique ou imagerie ou initiation/majoration des diurétiques		
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
☐ L'initiation d'emblée ou la majoration de la dose de diurétique de l'anse d'au moins 40 mg (équivalent furosémide) au cours des 12 mois précédents peut aussi être considérée comme un critère de progression.		

Prescription Accès compassionnel

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

Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy

M. Fontana, J.B. Jek, J.C. Gillmore, R.M. Wetzel, M. Shogen, B. Drachmann, T. Derry, P. Garcia-Pavia, J. Taubel, S.D. Solomon, F.H. Sheikh, N. Tshara, J. Gonzalez-Cossello, K. Tsujita, C. Mörbach, Z. Pozorsny, M.C. Petrie, D. Delgado, P. Van der Meer, A. Jabbar, A. Bondue, D. Kim, O. Acedo, S. Hirtfeldt Poulsen, A. Yilmaz, E.A. Jankowska, Y. Algalarrando, A. Slag, P.P. Garg, K.L. Boyle, E. Yarenova, N. Sillman, L. Yang, J. Chen, S.A. Eraly, J. Vest, and M.S. Maurer, for the HELIOS-B Trial Investigators*

Population de patients (N=655)

- ATTR : type sauvage ou mutée
- Cardiomyopathie confirmée et antécédents médicaux d'insuffisance cardiaque symptomatique
- Classe NYHA $\leq$ III ; 6-MWT $\geq$ 150 m
- Environ 40 % des patients traités par tafamidis à l'inclusion

RANDOMISATION 1:1^b

Vutrisiran
SC q3M
25 mg

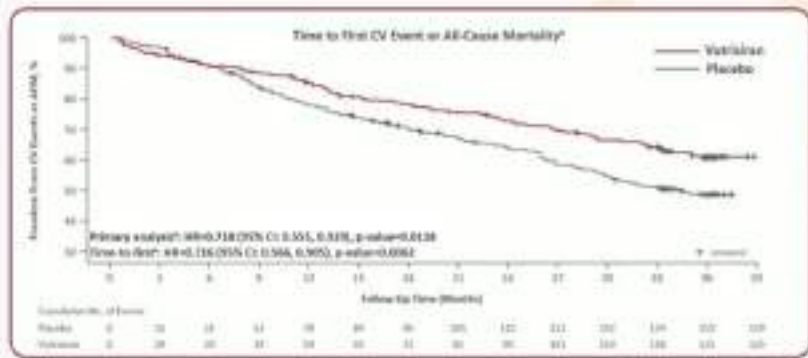
ou

Placebo
SC q3M

Critère d'évaluation principal

- Résultat composite de la mortalité toutes causes confondues et des événements CV récurrents pendant la période de double aveugle (**mois 33-36**) chez la :
 - Population globale
 - Population en monothérapie (patients non traités par tafamidis à l'inclusion)

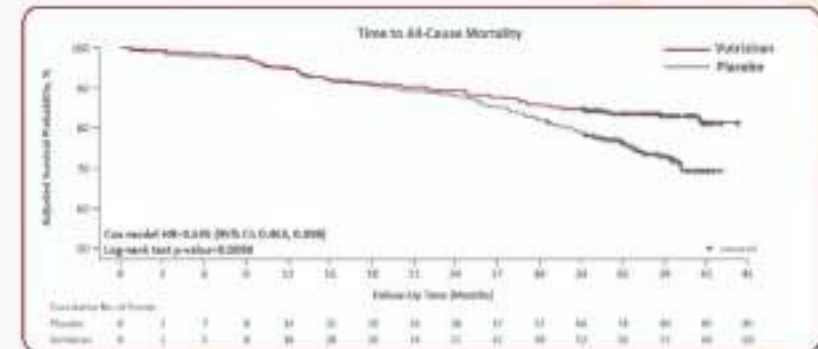
Primary Endpoint: Statistically Significant Reduction in the Composite of All-Cause Mortality and Recurrent CV Events
Achieved 28% reduction in the overall population



+ Results consistent across multiple sensitivity analyses, including win ratio

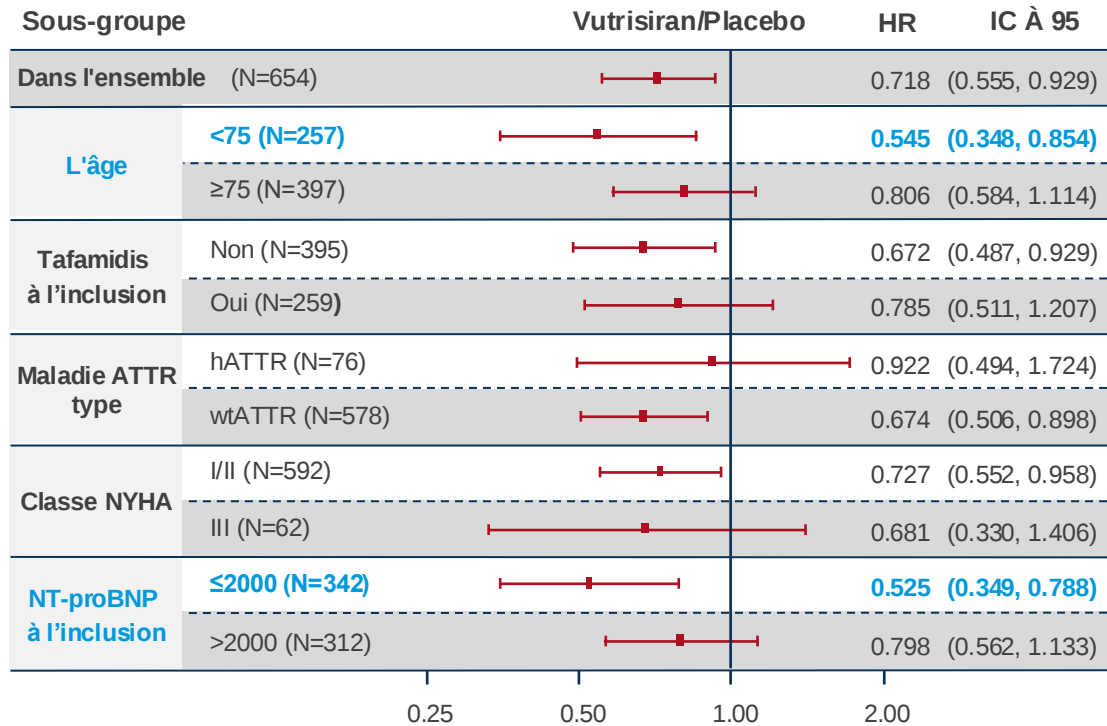
ESC Congress 2024
London & Online

Secondary Endpoint: Statistically Significant Reduction in All-Cause Mortality Through 42 Months
Achieved 36% reduction in the overall population

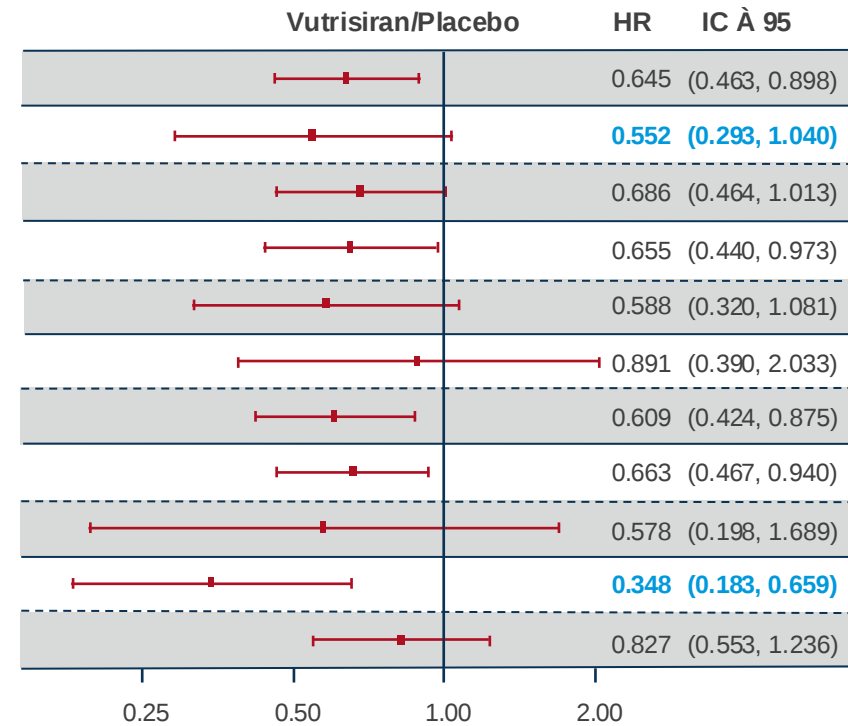
ESC Congress 2024
 3 September 2024, Florence

Bénéfices concordants dans tous les sous-groupes préspecifiés

Critère d'évaluation principal : résultat composite
mortalité toutes causes confondues et événements CV récurrents



Critère d'évaluation secondaire :
mortalité toutes causes confondues à 42 mois



- Des **bénéfices plus importants** ont été observés chez les patients présentant une **maladie plus précoce** (c'est-à-dire un âge <75 ans et un NT-proBNP ≤2000 ng/L)
- Bénéfice concordant** chez les patients **avec ou sans tafamidis** à l'inclusion

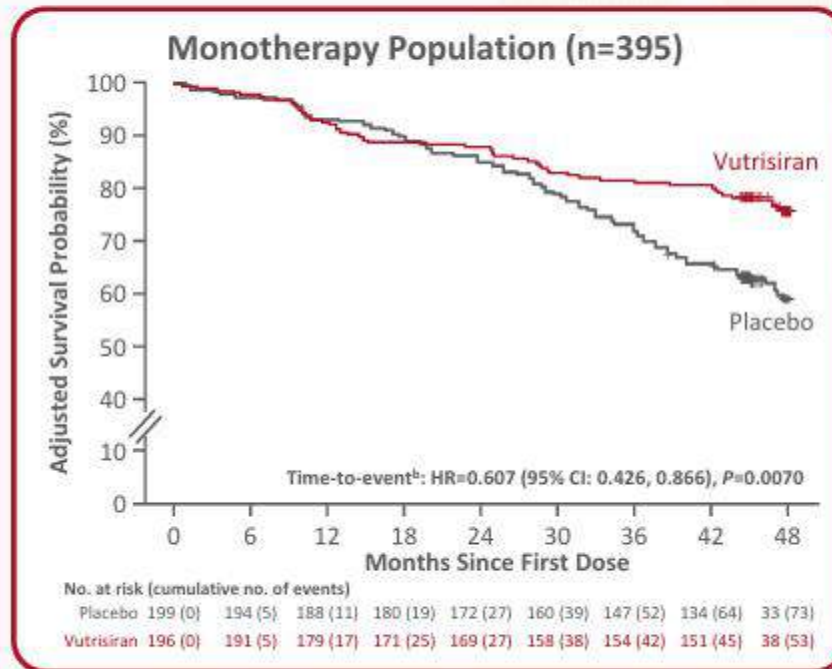
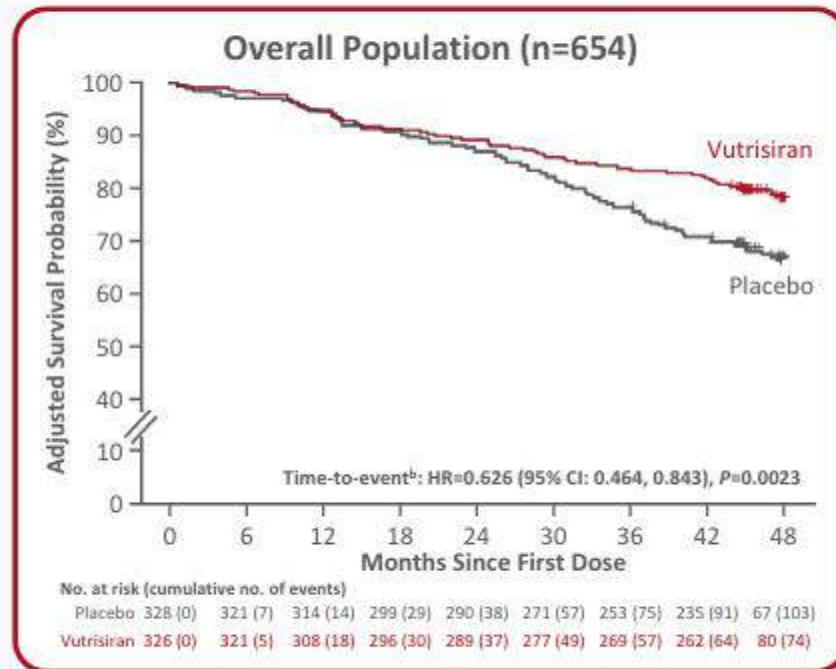
Bénéfices du Vutrisiran à long terme et en monothérapie

Long-Term Vutrisiran Treatment Significantly Reduced the Risk of ACM

Risk reduction of 37% and 39% in the overall and monotherapy populations



Time to ACM^a



ESC Congress 2025 Madrid
World Congress of Cardiology

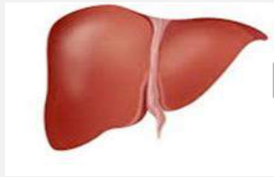
Given significant NT-proBNP baseline imbalance, IPTW-adjusted Kaplan-Meier curves are shown for a balanced visualisation consistent with the pre-specified NT-proBNP adjusted Cox analysis.

^aAll-cause mortality includes heart transplantation and left ventricular assist device placement. ^bSurvival probability based on IPTW-adjusted Kaplan-Meier curves. The HR is derived from Cox proportional hazards model, p-value derived from log-rank test.

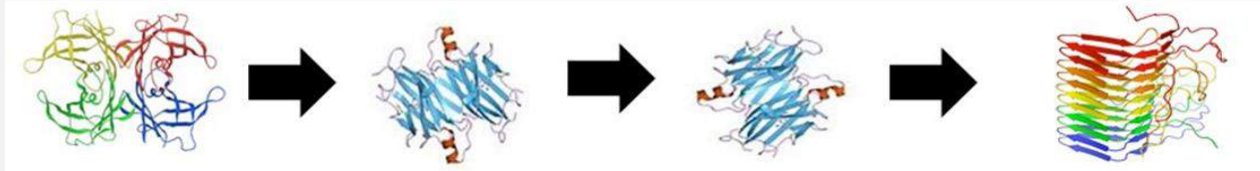
Abbreviations: ACM, all-cause mortality; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IPTW, inverse probability of treatment weighting.

Traitement de l'amylose TTR

Synthèse hépatique



Création des fibrilles amyloïdes



TTR tétramère

TTR monomère

Mauvais repliement

Fibrilles amyloïdes



Dépôts tissulaires



Bloquer la synthèse TTR

- Greffe hépatique
- RNA silencing

siRNA:

Patisiran

Vutrisiran

ASO

Inotersen

Eplontersen

- Thérapie génique

CRISPR-Cas9:

NTLA-2001

Stabiliser la TTR

Non-selective agents

Diflunisal

Selective agents

Tafamidis

Acoramidis

Éliminer les dépôts tissulaires

Doxycycline and TUDCA

Monoclonal Ab

PRX004

NI006

Eplontersen: étude CARDIO-TTRansform

New generation silencer for the treatment of amyloid transthyretin amyloidosis in adults^a

- Utilizes LICA technology (GalNAc₃-conjugated ASO)^{1,2}
 - Enhances **targeted delivery to the hepatocyte**, where the majority of TTR is produced
 - **Reduces systemic exposure**
- Binds to the template of TTR protein (mRNA)¹⁻³
 - Binds to wild-type (acquired) TTR mRNA and variants tested
 - Results in **degradation** of TTR mRNA and **lowers TTR protein production**

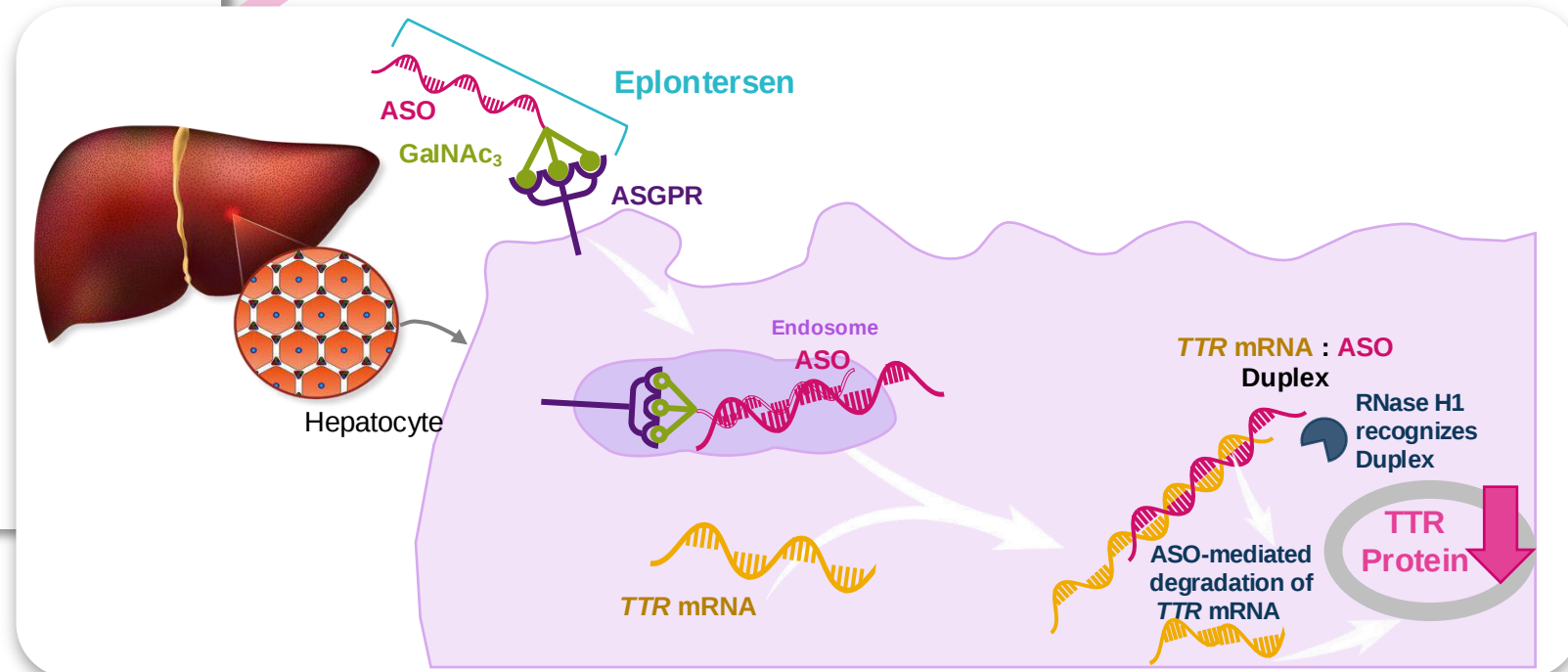


Figure adapted from Coelho T et al. *Neurol Ther.* 2021;10(1):375-389 and Crooke ST et al. *Nucleic Acid Ther.* 2019;29(1):16-32.

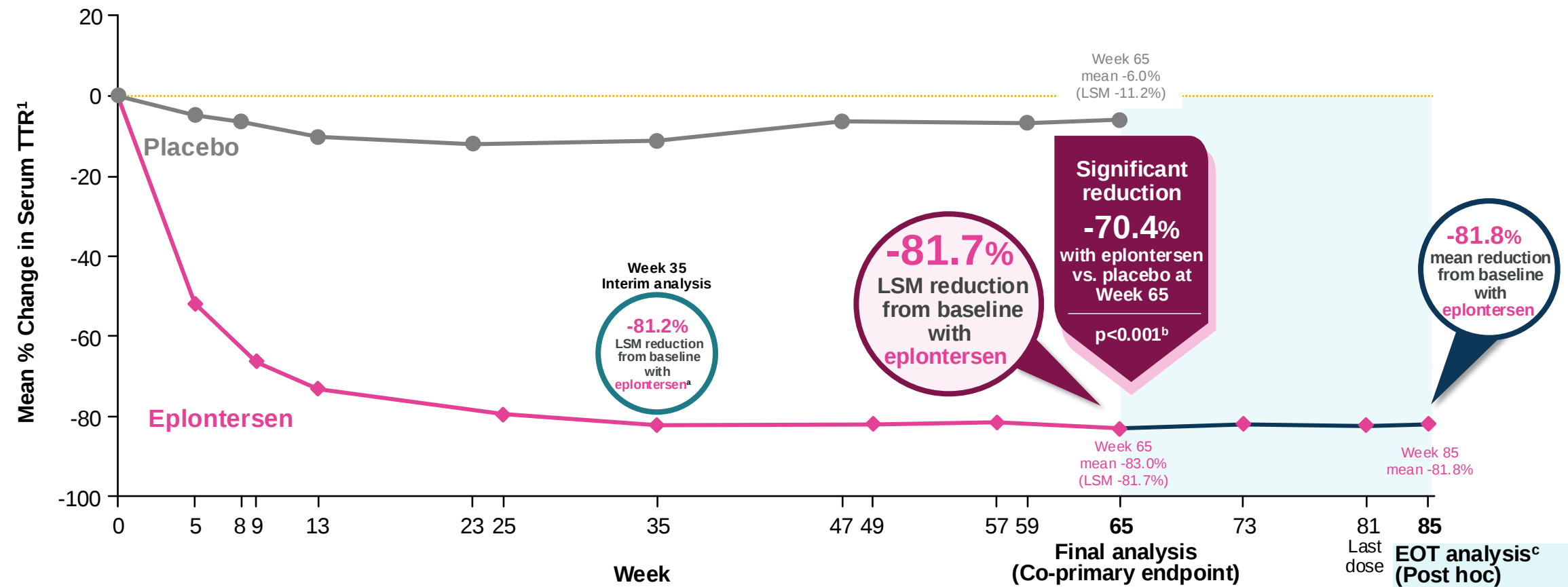
^aEplontersen is FDA approved for the treatment of ATTRv-PN in the United States.⁵

ASGPR = asialoglycoprotein receptor; ASO = antisense oligonucleotide; ATTRv-PN = hereditary amyloid transthyretin amyloidosis with polyneuropathy; FDA = Food and Drug Administration; GalNAc₃ = triantennary N-acetyl galactosamine; LICA = ligand conjugated anti-sense; mRNA = messenger ribonucleic acid; RNase H1 = ribonuclease H1; TTR = transthyretin.

1. Coelho T et al. *Neurol Ther.* 2021;10(1):375-389; 2. Viney NJ et al. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):652-661; 3. Ando Y et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;

4. Crooke ST et al. *Nucleic Acid Ther.* 2019;29(1):16-32; 5. WAINUA Prescribing Information. December 2023.

Eplontersen demonstrated significant reductions in serum TTR through Week 65, and sustained reductions through Week 85



Note: The placebo group refers to the placebo arm from the previous NEURO-TTR trial.

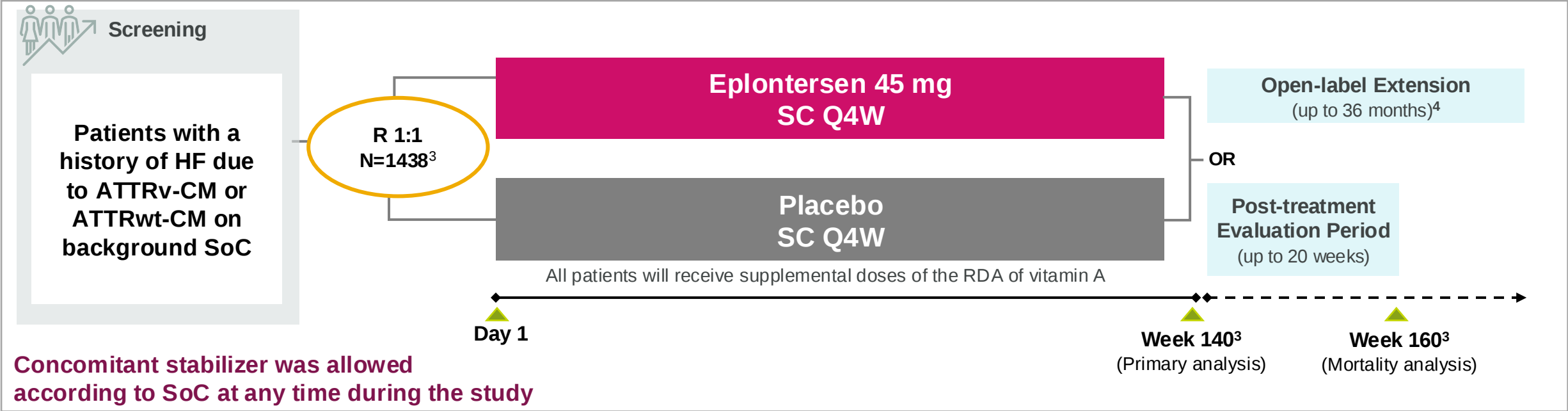
^aStatistically significant difference of -66.4% vs. placebo (LSM -14.8%); 95% CI, -71.4% to -61.5%; p<0.001; ¹^bp-value not formally tested due to statistically significant results at Week 35 interim analysis; 95% CI, -75.2% to -65.7%; ^{1,2} ^cFrom Week 66 to Week 85, there was no historical placebo group because NEURO-TTR concluded at Week 66. No statistical comparisons relative to baseline were made at Week 85.

1. Coelho T et al. Article and supplementary online content. JAMA. 2023;330(15):1448-1458; 2. Coelho T et al. Protocol and statistical analysis plan. JAMA. 2023;330(15):1448-1458.

CARDIO-TTRansform, the largest ATTR-CM trial to date, will evaluate eplontersen in a broad patient population¹



Global, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial in patients with ATTRv-CM and ATTRwt-CM²



Randomization stratified by:²

- **NYHA Classification** (I and II vs. III)
- **ATTR mutation status** (mutated vs. wild-type)
- **6MWT** (≤ 350 meters vs. > 350 meters)
- **Current treatment with stabilizer** (yes vs. no)

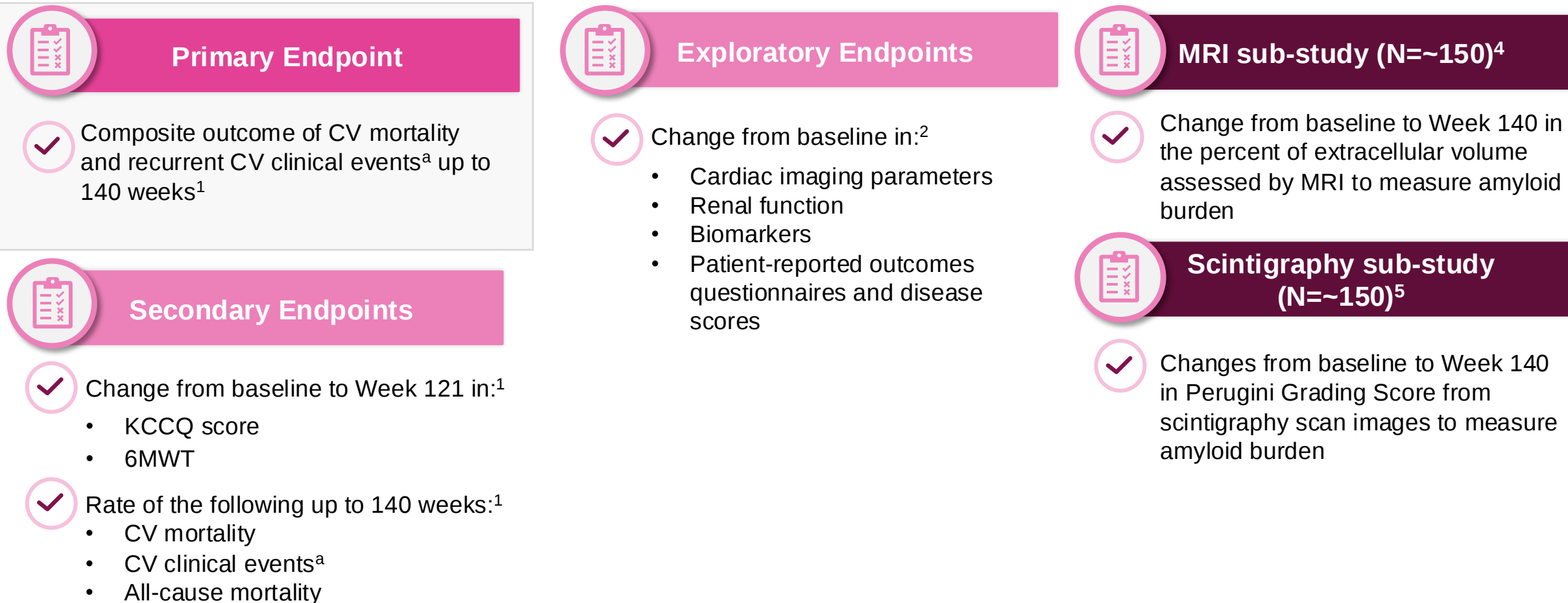
Current Status:^{3,4}

Double-blind phase: Active, not recruiting
Extension phase: Enrolling by invitation

6MWT = 6-minute walk test; ATTR = transthyretin-mediated amyloidosis; ATTR-CM = transthyretin-mediated amyloidosis with cardiomyopathy; ATTRv-CM = hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with cardiomyopathy; ATTRwt-CM = wild-type transthyretin-mediated amyloidosis with cardiomyopathy; NYHA = New York Heart Association; Q4W = every 4 weeks; R = randomization; RDA = recommended daily allowance; SC = subcutaneous; SoC = standard of care.

1. Ionis InBrief. Published April 29, 2022; 2. Maurer M et al. Poster presented at: CCC (Virtual); October 20-23, 2021; 3. Study NCT04136171. ClinicalTrials.gov website; 4. Study NCT05667493. ClinicalTrials.gov website.

Study endpoints



^aCV clinical events include: HF-related urgent visits requiring administration of IV diuretics, or hospitalization for myocardial infarction, HF, stroke/transient ischemic attack, or arrhythmias (and/or an arrhythmia requiring medical treatment in outpatient facility or ER).³

6MWT = 6-minute walk test; CV = cardiovascular; ER = emergency room; HF = heart failure; IV = intravenous; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MRI = magnetic resonance imaging.

1. Study NCT04136171. ClinicalTrials.gov website; 2. Falk RH et al. *Blood*. 2019;134(suppl 1):5764; 3. In House Data, Ionis Pharmaceuticals, Inc. CSP ION-682884-CS2.

September 15, 2022; 4. Study NCT06073574. ClinicalTrials.gov website; 5. Study NCT06073587. ClinicalTrials.gov website.

© AstraZeneca 2026 © Ionis Pharmaceuticals, Inc. 2026

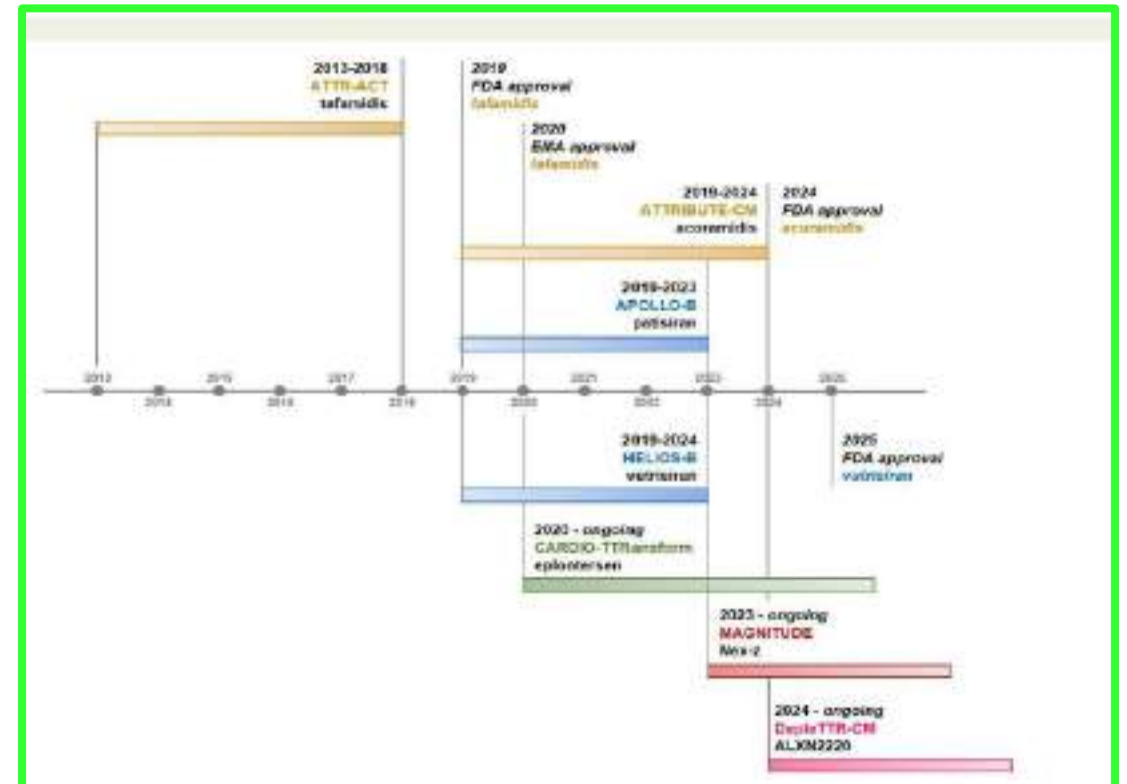
Actualités thérapeutiques dans l'amylose TTR

Fontana M, Eur Heart J 2025

Table 1 Approved or investigational therapies for transthyretin amyloidosis

	ATTRv-PN: clinical use		ATTR-CM	
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Clinical use
Inhibitors of ATTR accumulation				
TTR stabilizers				
Tafamidis	Approved		Completed	Approved (FDA, EMA)
Acoramidis			Completed	Approved (FDA, EMA)
Blockers of TTR synthesis				
Patisiran	Approved		Completed	Not approved
Vutrisiran	Approved		Completed	Approved (FDA)
Nucosiran		Completed		
Inotersen	Approved			
Eplontersen	Approved		Ongoing	
Nexigan/zincmexan		Ongoing	Ongoing	
Promoters of ATTR amyloid degradation				
Monoclonal antibodies				
PRX004		Ongoing		
ALXN2220 (NI006)			Ongoing	

CM, cardiomyopathy; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; PN, polyneuropathy.



Actualités thérapeutiques dans l'amylose TTR

Kittleson MM. ACC clinical guidance JACC 2025

Patient Selection and Choice of ATTR-CM Disease-Modifying Therapies

Too Early for Disease-Modifying Therapy

- Asymptomatic carriers of pathogenic TTR variants
- Noncardiac biopsy evidence of TTR amyloid deposits in the heart without cardiac dysfunction

Appropriate for Disease-Modifying Therapy

- Confirmed ATTR-CM based on radionuclide scintigraphy in the absence of a monoclonal protein or biopsy with transthyretin amyloid

Possibly Too Late for Disease-Modifying Therapy

- NYHA Class IV symptoms
- NT-proBNP $\geq 8,500$ pg/ml

Monitoring
• Biomarkers
• Echocardiography
• Potential radionuclide

ATTRwt-CM or ATTRv-CM Without Polyneuropathy

- Tafamidis, acoramidis, or vutrisiran based on
 - ◆ Cost/payer coverage
 - ◆ Access
 - ◆ Patient preference including route of administration
- Insufficient evidence to recommend combination therapy with TTR stabilizer and TTR silencer
- Insufficient evidence to change therapies if disease progression

Objectifs du traitement de l'amylose TTR

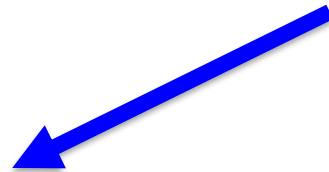
Aujourd'hui

*Améliorer
la qualité de vie*

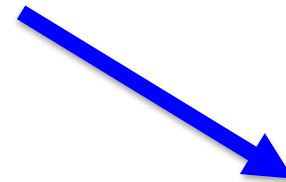
*Améliorer
le pronostic*

Objectifs du traitement de l'amylose TTR

Demain ?



*Quel traitement
pour quel patient ?*



*Intérêt des thérapies
combinées ?*

- ✓ Age ?
- ✓ Gravité ?
- ✓ Stade précoce ou avancé ?
- ✓ Préférence du patient ?

Centre de Référence Constitutif des Cardiomyopathies de Marseille

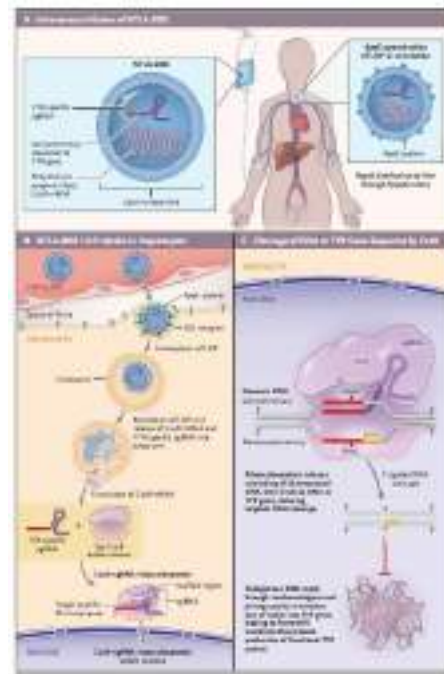


Le futur: Thérapie génique et AC monoclonaux ?



CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis

**Bloquer
le gène TTR**



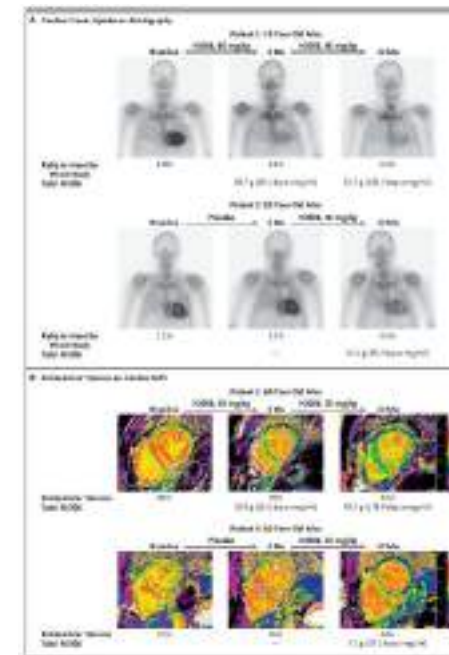
MAGNITUDE



Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid

Pablo Garcia-Ranea, M.D., Ph.D., Fabian aus dem Siepen, M.D., Ewan Dorel, M.D., Ph.D., Oliver Lantzer, M.D., Peter van der Meer, M.D., Ph.D., Ann V. Ganten, M.D., Michele F. Mercier, M.D., Ph.D., Aileen Michales, Ph.D., Robert J.A. Frost, M.D., Ph.D., Jan Grimm, Ph.D., Roger M. Nitsch, M.D., Christoph Hoek, M.D., Peter C. Kuhl, M.D., and Theodor Dancy, M.D., Ph.D.

**Nettoyer les dépôts
d'amylose**



Deple-TTR

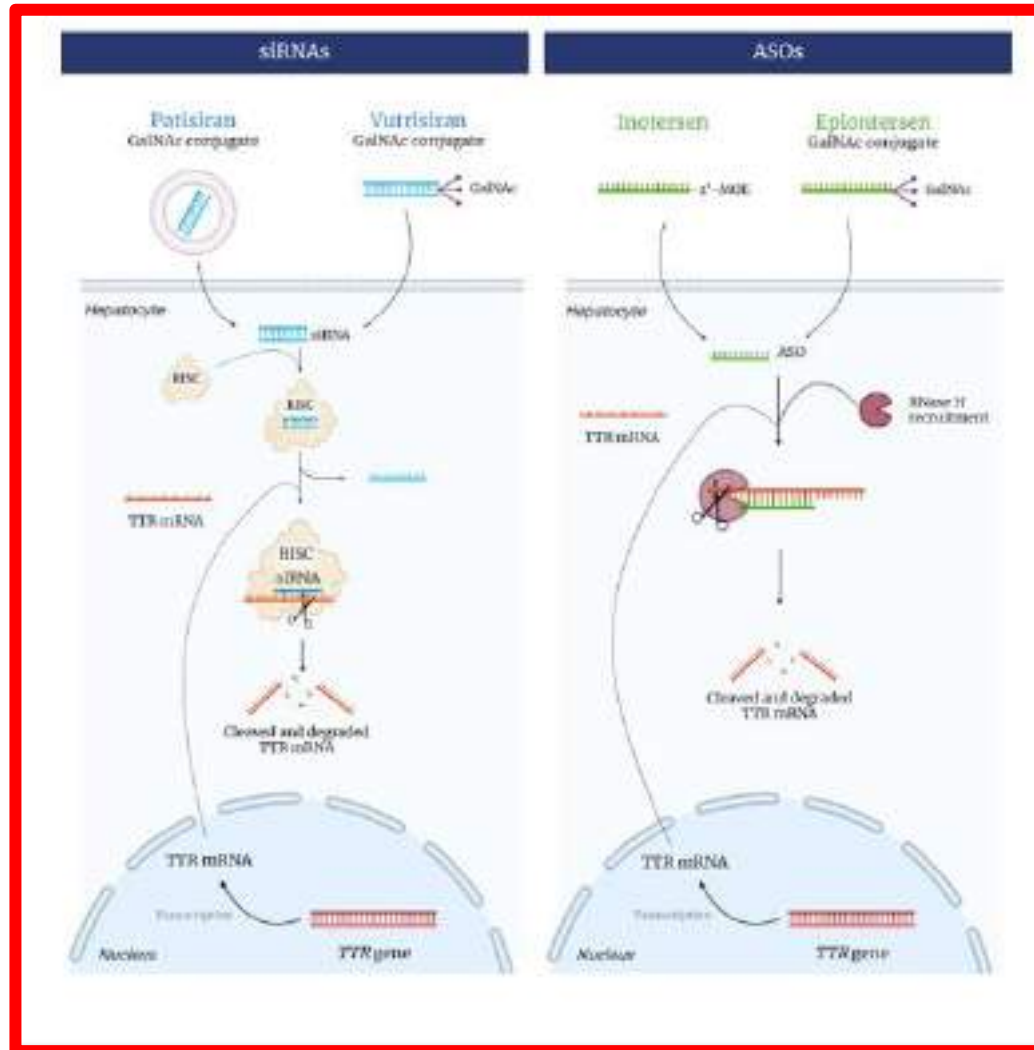
Bloquer la synthèse de la TTR: gene silencers

Fontana M, Eur Heart J 2025

siRNA:

Patisiran

Vutrisiran



ASO

Inotersen

Eplontersen

ATTRibute-CM: une population contemporaine¹

	Acoramidis (n = 409)	Placebo (n = 202)	Total (N = 611)
Age, y	77.3 ± 6.5	77.0 ± 6.7	77.2 ± 6.6
Age category			
<65 y	12 (2.9)	9 (4.5)	21 (3.4)
≥65 to <78 y	186 (45.5)	92 (45.5)	278 (45.5)
≥78 y	211 (51.6)	101 (50.0)	312 (51.1)
Sex			
Male	374 (91.4)	181 (89.6)	555 (90.8)
Female	35 (8.6)	21 (10.4)	56 (9.2)
Race ^a			
White	358 (87.5)	179 (88.6)	537 (87.9)
Black or African American	19 (4.6)	10 (5.0)	29 (4.7)
Asian	10 (2.4)	3 (1.5)	13 (2.1)
Other	22 (5.4)	10 (5.0)	32 (5.2)
Transthyretin genotype ^b			
ATTRwt-CM	370 (90.5)	182 (90.1)	552 (90.3)
ATTRv-CM	39 (9.5)	20 (9.9)	59 (9.7)
Transthyretin variant			
V122I	23/37 (62.2)	12/19 (63.2)	35/56 (62.5)
T60A	3/37 (8.1)	2/19 (10.5)	5/56 (8.9)
E89Q	0/37	1/19 (5.3)	1/56 (1.8)
Other	11/37 (29.7)	4/19 (21.1)	15/56 (26.8)

	Acoramidis (n = 409)	Placebo (n = 202)	Total (N = 611)
NT-proBNP level, ng/L			
Median (Q1-Q3)	2,273.0 (1,315.0-3,872.0)	2,273.5 (1,128.0-3,590.0)	2,273.0 (1,240.0-3,729.0)
Mean ± SD	2,865.3 ± 2,149.6	2,650.1 ± 1,899.5	2,794.2 ± 2,071.2
eGFR, mL/min/1.73 m ²			
Median (Q1-Q3)	62.0 (49.0-74.0)	61.0 (48.0-74.0)	61.0 (49.0-74.0)
Mean ± SD	62.0 ± 17.4	62.5 ± 17.5	62.2 ± 17.4
NAC stage			
I	241 (58.9)	120 (59.4)	361 (59.1)
II	130 (31.8)	66 (32.7)	196 (32.1)
III	38 (9.3)	16 (7.9)	54 (8.8)
NYHA functional class			
I	51 (12.5)	17 (8.4)	68 (11.1)
II	288 (70.4)	156 (77.2)	444 (72.7)
III	70 (17.1)	29 (14.4)	99 (16.2)
Serum transthyretin, mg/dL			
Mean ± SD	23.0 ± 5.6	23.6 ± 6.1	23.2 ± 5.8
Total n	406	199	605