

Actualités thérapeutiques dans l'amylose TTR en 2025

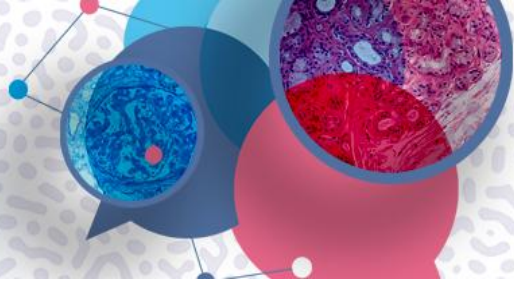
Gilbert HABIB / La Timone / Marseille

Journée organisée par :



www.masterclass-amylose.com





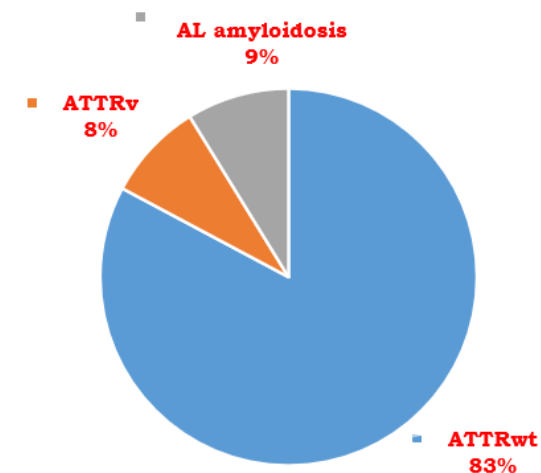
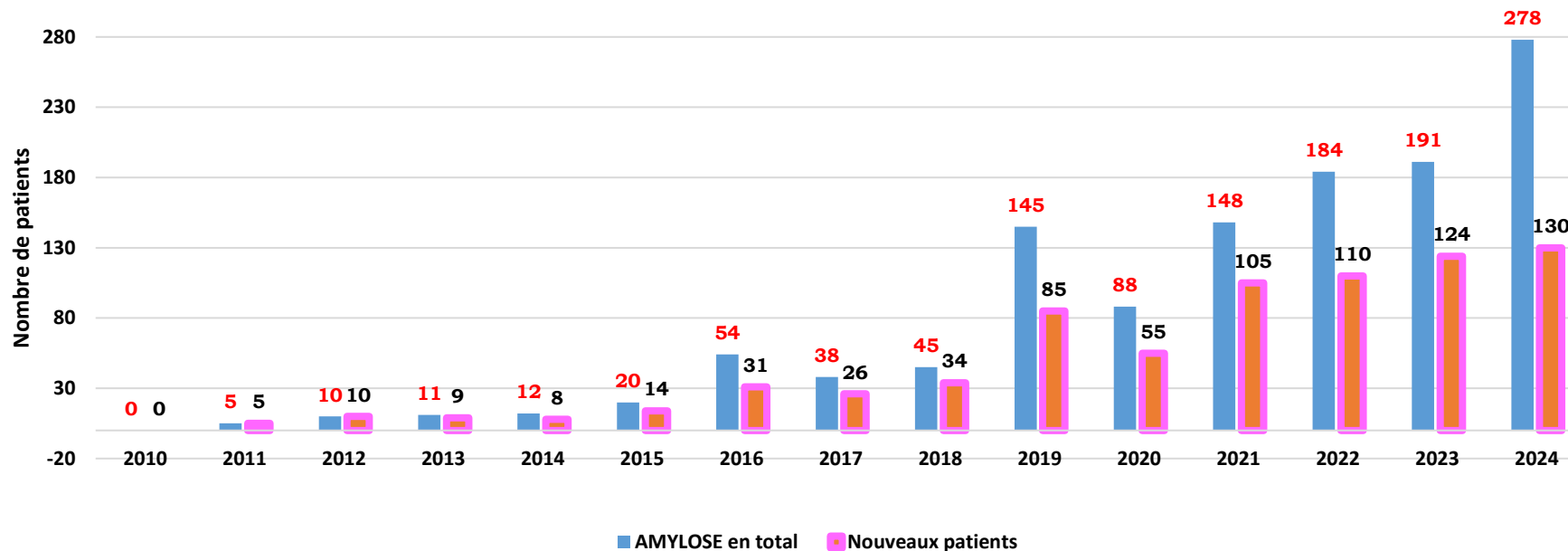
DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT POTENTIELS

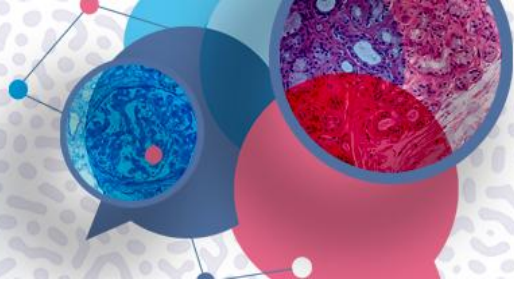
Intervenant: Gilbert HABIB

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

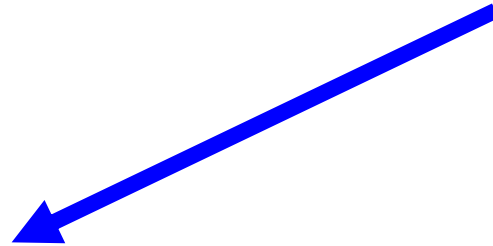
CENTRE DE REFERENCE CONSTITUTIF DES CARDIOMYOPATHIES DE MARSEILLE

Nombre de patients avec amylose par année

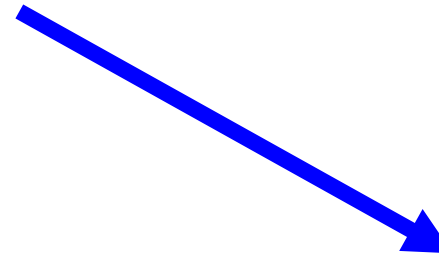




Objectifs du traitement de l'amylose TTR



***Améliorer
la qualité de vie***



***Améliorer
le pronostic***

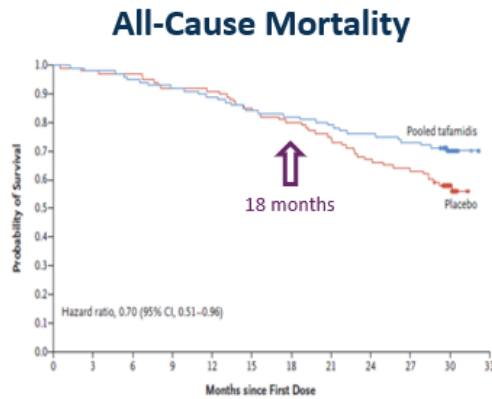
Améliorer la survie dans l'amylose cardiaque ?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balaram Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D., Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D., Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D., Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D., Mazen Hanna, M.D., Daniel P. Judge, M.D., Alexandra I. Barsdorf, Ph.D., Peter Huber, R.Ph., Terrell A. Patterson, Ph.D., Steven Riley, Pharm.D., Ph.D., Jennifer Schumacher, Ph.D., Michelle Stewart, Ph.D., Marla B. Sultan, M.D., M.B.A., and Claudio Rapezzi, M.D., for the ATTR-CT Study Investigators*



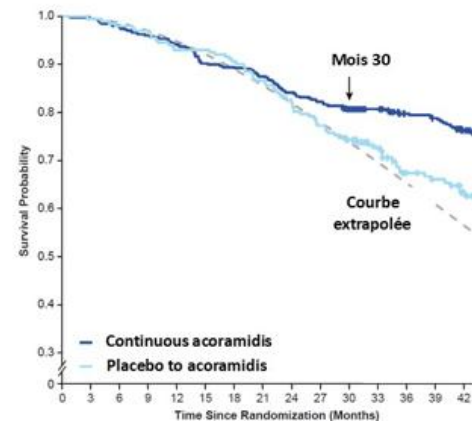
**2018 : Tafamidis
étude ATTR-ACT**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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*



**2024: Acoramidis
étude ATTRIBUTE-CM**

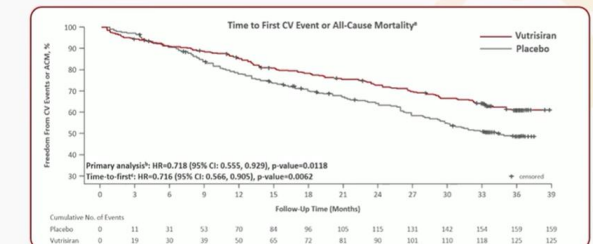
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy

M. Fontana, J.L. Berk, J.D. Gillmore, R.M. Witteles, M. Grogan, B. Drachman, T. Damy, P. Garcia-Pavia, J. Taubel, S.D. Solomon, F.H. Sheikh, N. Tahara, J. González-Costello, K. Tsujita, C. Morbach, Z. Pozsonyi, M.C. Petrie, D. Delgado, P. Van der Meer, A. Jabbour, A. Bondue, D. Kim, O. Azevedo, S. Hvitfeldt Poulsen, A. Yilmaz, E.A. Jankowska, V. Algalarrondo, A. Slugg, P.P. Garg, K.L. Boyle, E. Yureneva, N. Silliman, L. Yang, J. Chen, S.A. Eraly, J. Vest, and M.S. Maurer, for the HELIOS-B Trial Investigators*

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



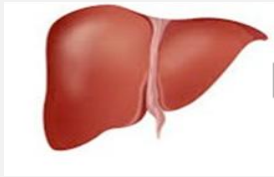
Results consistent across multiple sensitivity analyses, including win ratio

ESC Congress 2024
London & Online

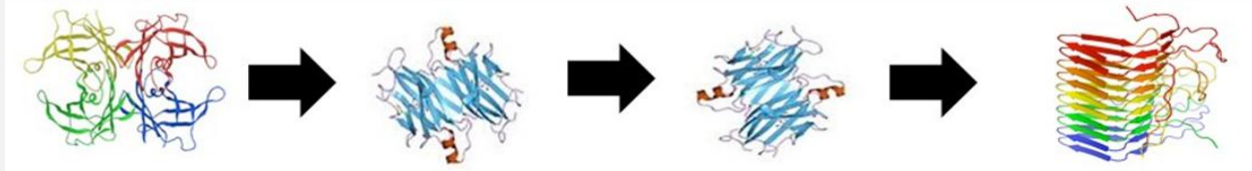
**2024: Vutrisiran
étude HELIOS -B**

Physiopathologie de l'amylose TTR

**Synthèse
hépatique**



Création des fibrilles amyloïdes



TTR tétramère

TTR monomère

Mauvais repliement

Fibrilles amyloïdes

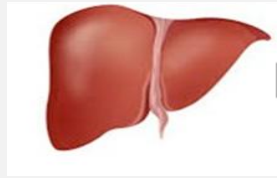


Dépôts tissulaires

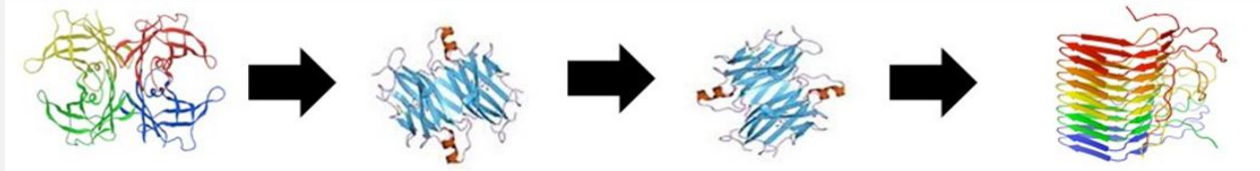


Traitement de l'amylose TTR

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

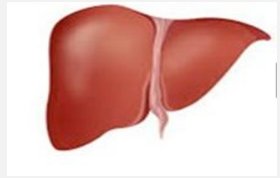
Monoclonal Ab

PRX004

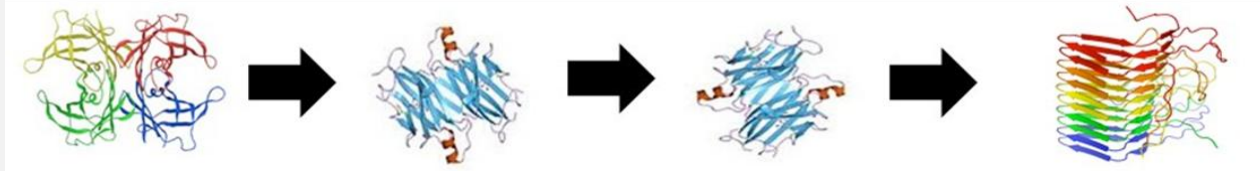
NI006

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

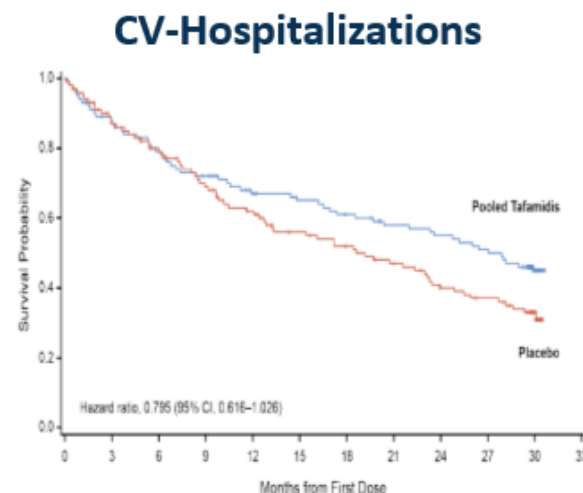
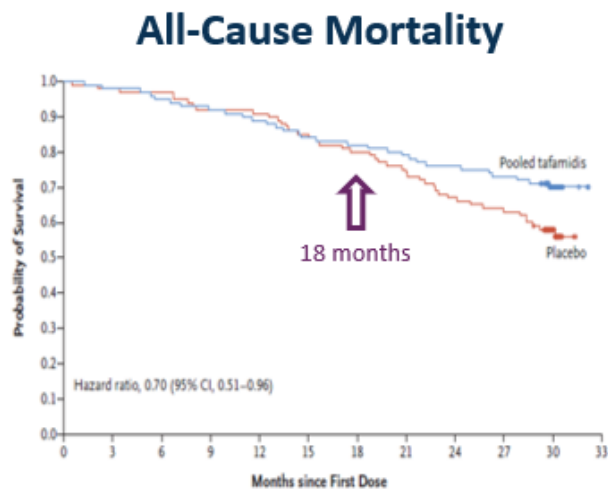
NI006

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D.,
Balaram Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D.,
Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D.,
Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D.,
Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D.,
Mazen Hanna, M.D., Daniel P. Judge, M.D., Alexandra I. Barsdorf, Ph.D.,
Peter Huber, R.Ph., Terrell A. Patterson, Ph.D., Steven Riley, Pharm.D., Ph.D.,
Jennifer Schumacher, Ph.D., Michelle Stewart, Ph.D., Marla B. Sultan, M.D., M.B.A.,
and Claudio Rapezzi, 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%.



Recommendations for the treatment of transthyretin amyloidosis-cardiac amyloidosis

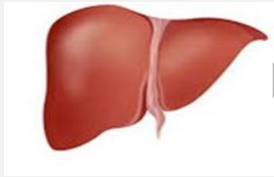
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Tafamidis is recommended in patients with genetic testing proven hereditary hTTR-CMP and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality. ⁹⁷⁹	I	B
Tafamidis is recommended in patients with wtTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce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

© ESC 2021

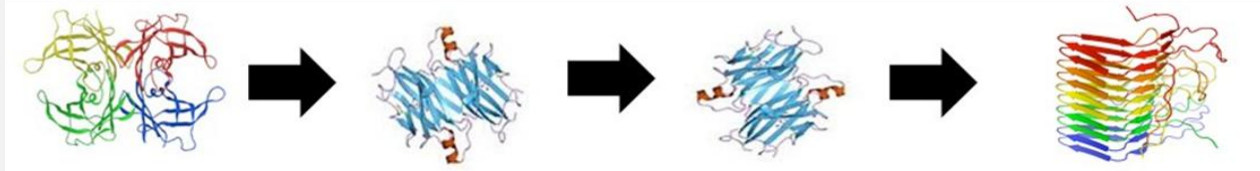
Sur une période de 30 mois, le tafamidis a été associé à une mortalité toutes causes confondues inférieure à celle du placebo (29,5 % vs 42,9 % ; **HR 0,70** [IC 95 % 0,51-0,96]) : 30% de réduction du risque de mortalité et à un taux d'hospitalisations liées aux maladies cardiovasculaires inférieur à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

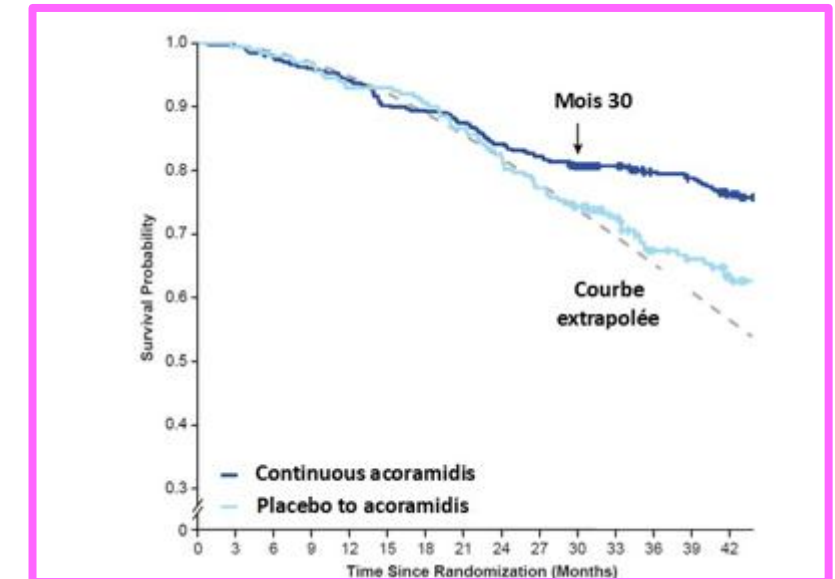
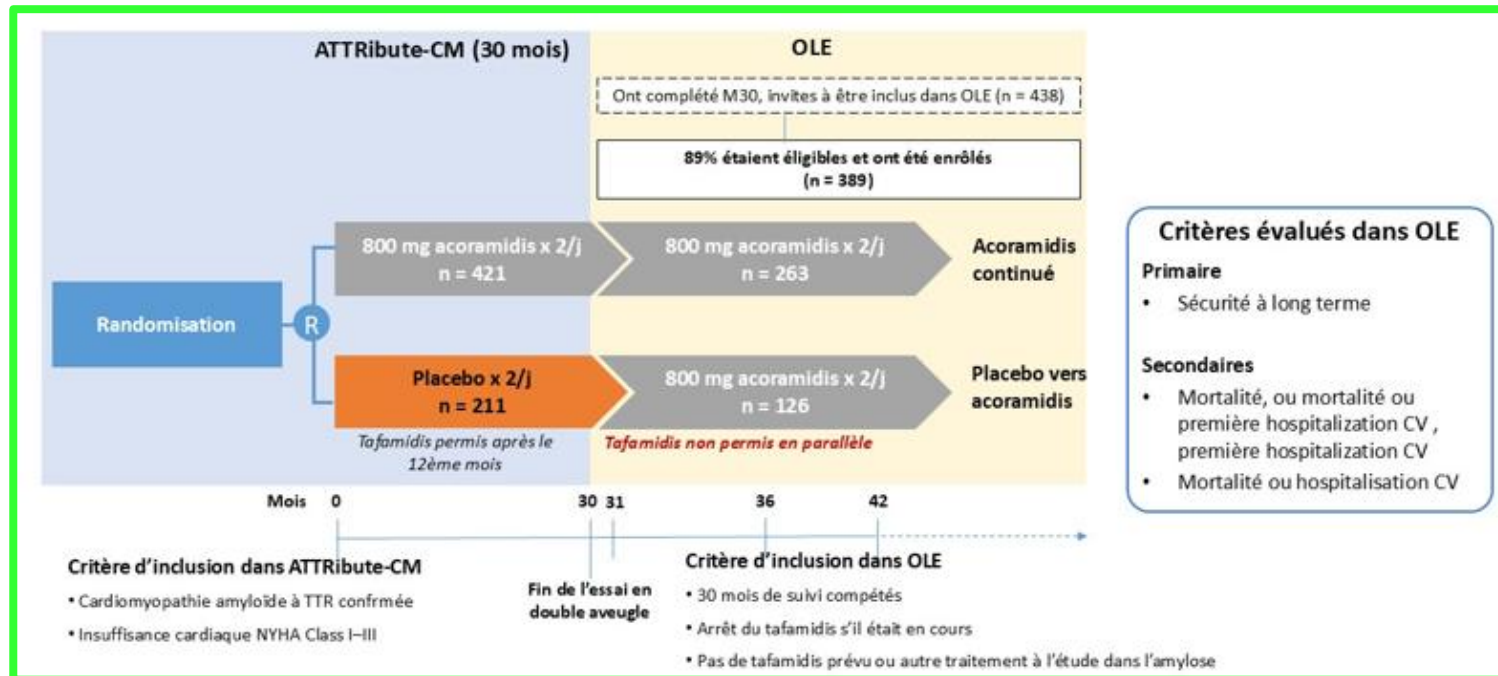
PRX004

NI006

Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

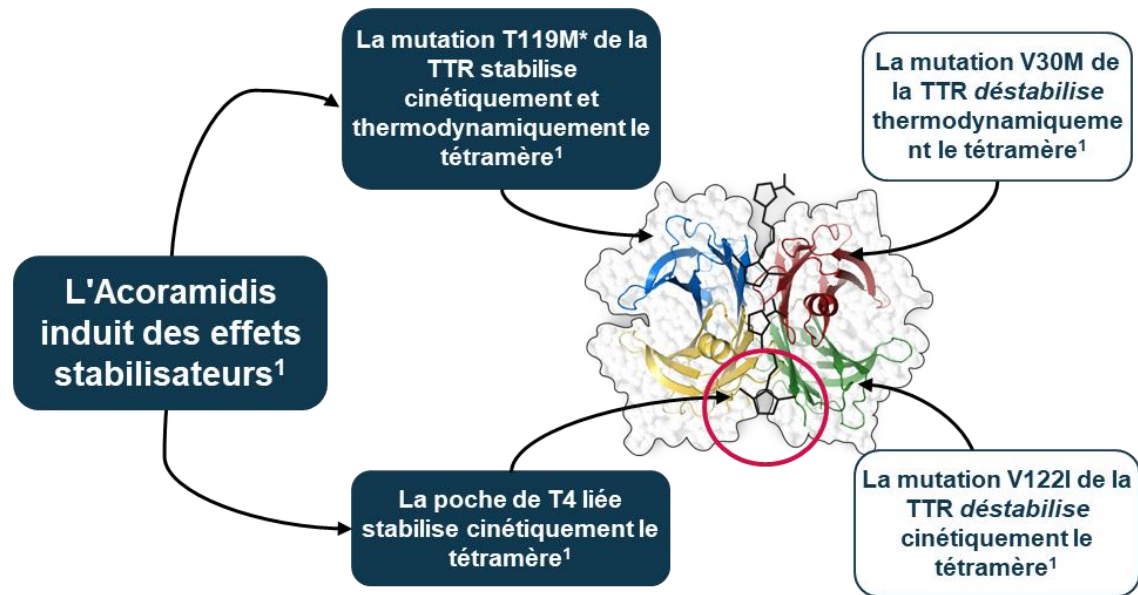
J.D. Gillmore, D.P. Judge, F. Cappelli, M. Fontana, P. Garcia-Pavia, S. Gibbs, M. Grogan, M. Hanna, J. Hoffman, A. Masri, M.S. Maurer, J. Nativi-Nicolau, L. Obici, S.H. Poulsen, F. Rockhold, K.B. Shah, P. Soman, J. Garg, K. Chiswell, H. Xu, X. Cao, T. Lystig, U. Sinha, and J.C. Fox, for the ATTRIBUTE-CM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

Acoramidis : étude ATTRIBUTE-CM

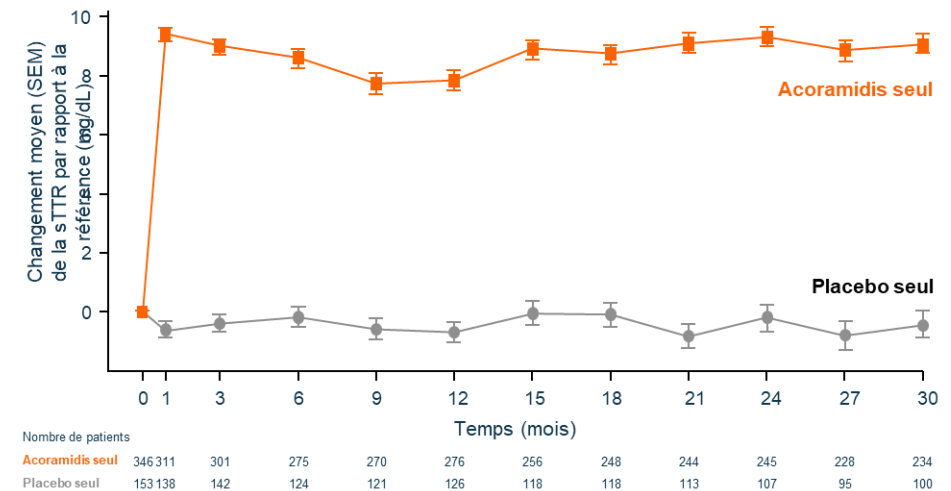


Mécanisme d'action de l'Acoramidis

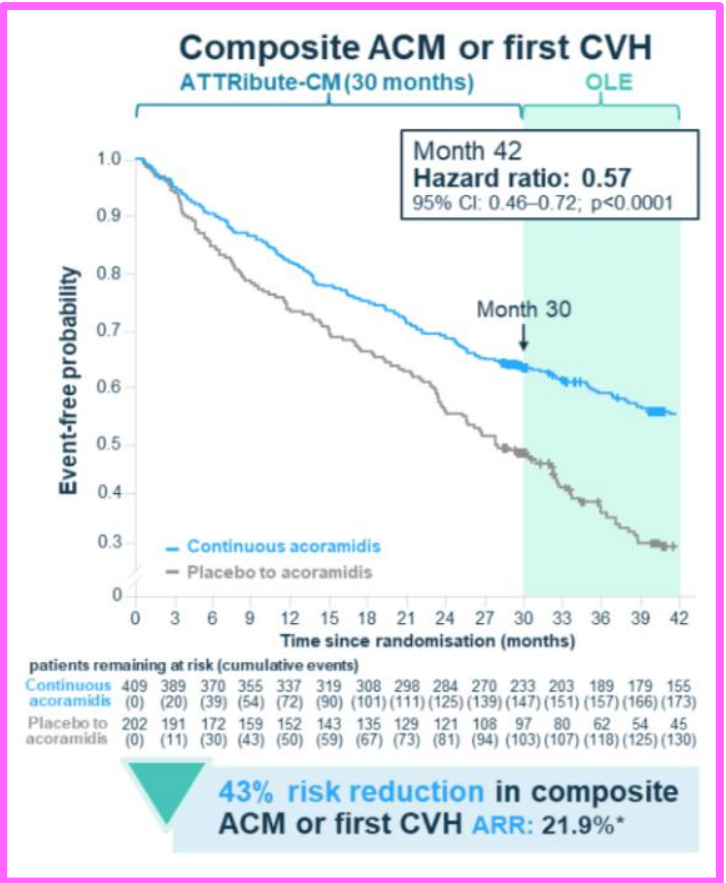
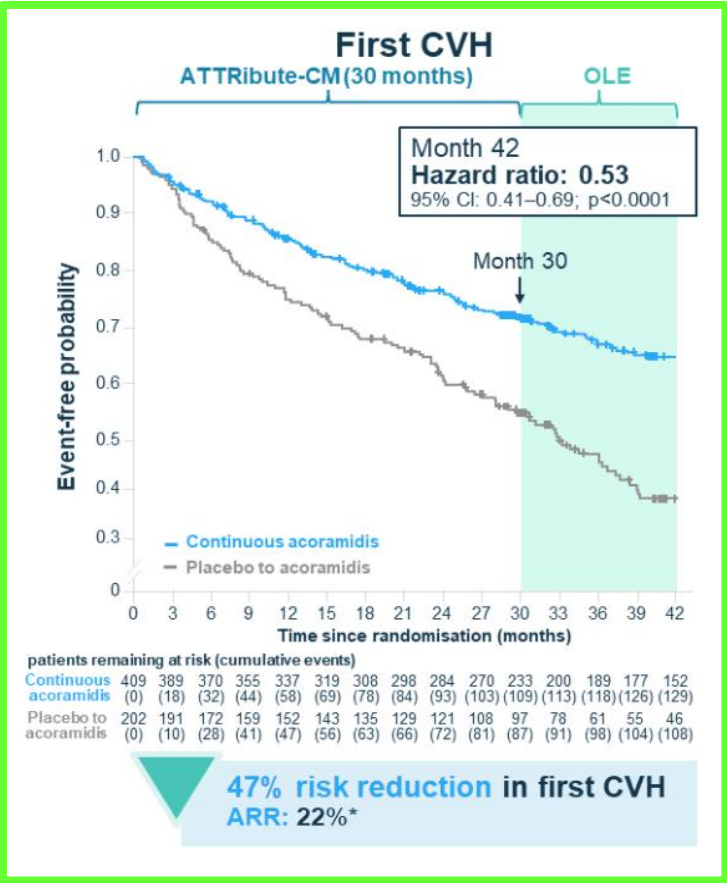
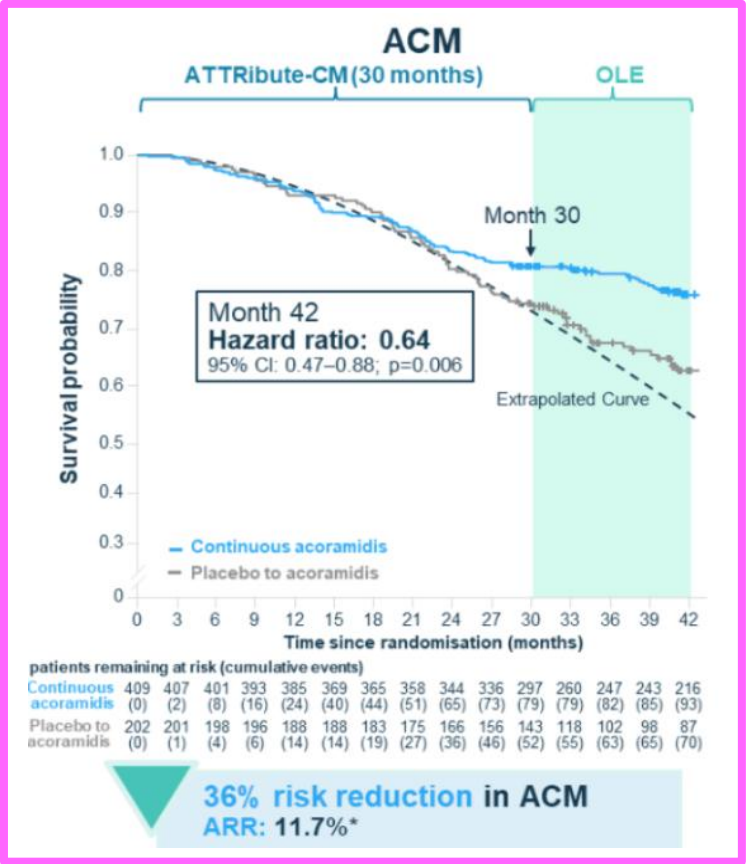
L'acoramidis imite la mutation génétique protectrice T119M pour obtenir une stabilisation maximale de la TTR



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

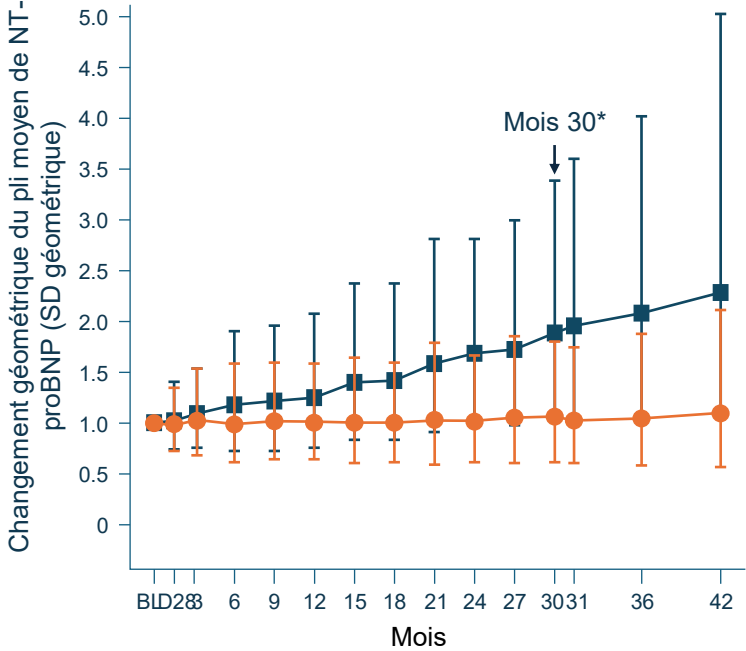


All graphs adapted from Judge DP, et al. 2025.
*ARR is calculated by subtracting the percentage of events in the continuous acoramidis group from the percentage of events in the placebo to acoramidis group.
ACM, all-cause mortality; ARR, absolute risk reduction; CI, confidence interval; CVH, cardiovascular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

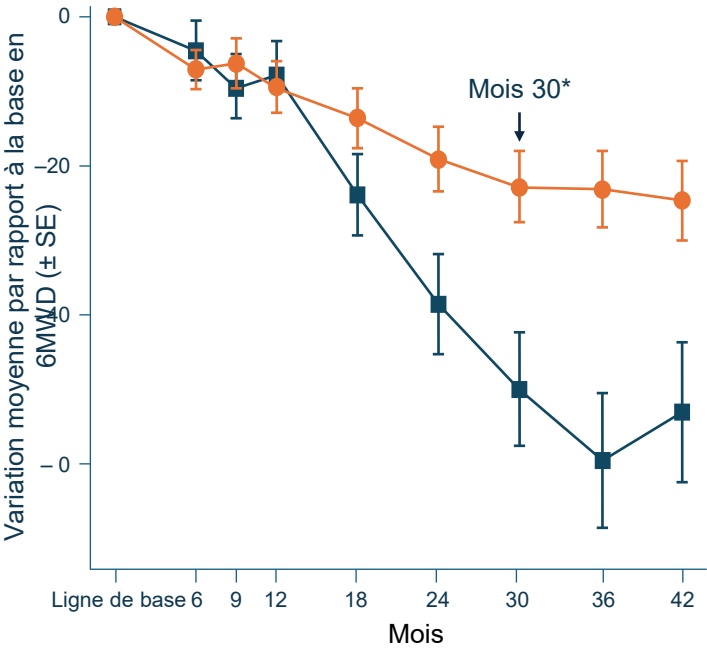
Amélioration fonctionnelle et biologique sous Acoramidis après 42 mois

ATTRibute-CM OLE

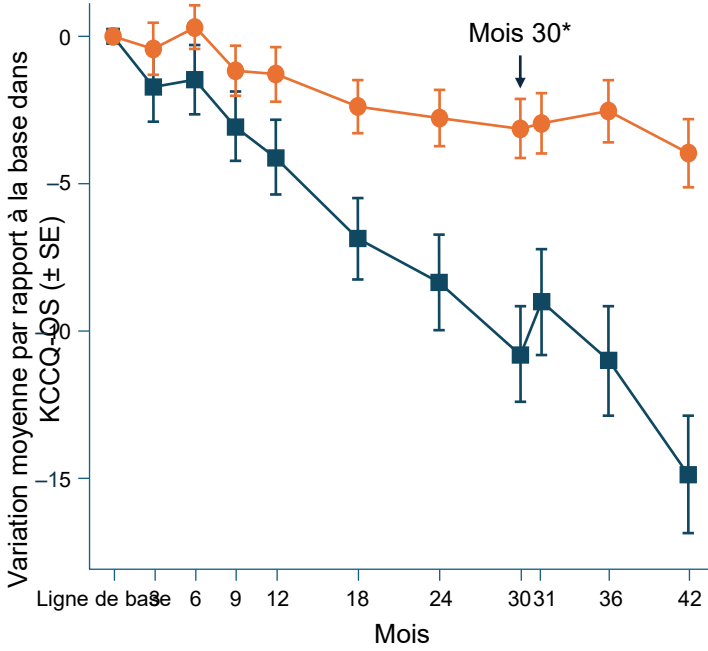
NT-proBNP



6MWD



KCCQ-OS



Acoramidis continue 409365351 322 319 333 310 301 298 295 282 280 254 244 224
Placebo-à-acoramide 202185180 169 163 166 163 161 155 142 127 133 114 102 89

407 331 306 321 284 284 268 214 199
202 164 159 162 150 133 121 86 75

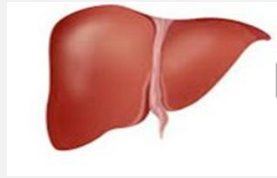
408 255 358 352 348 326 304 288 254 243 228
202 131 182 178 173 167 146 136 117 101 91

Adapté de Judge DP, et al. 2025.

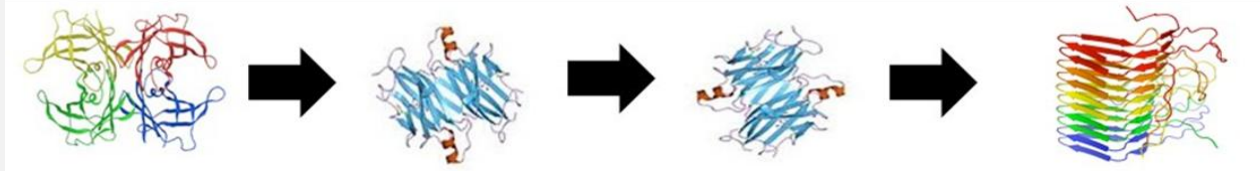
- *La flèche au 30e mois indique le dernier point de suivi dans l'ATTRibute-CM et le début de l'étude OLE lorsque les patients du groupe placebo ont été transférés à l'acoramide. Les données concernent l'ensemble complet de l'analyse. L'ensemble complet comprenait la population modifiée avec intention 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



Stabiliser la TTR

Non-selective agents

Diflunisal

Selective agents

Tafamidis

Acoramidis



Dépôts tissulaires



Éliminer les dépôts tissulaires

Doxycycline and TUDCA

Monoclonal Ab

PRX004

NI006

Bloquer la synthèse TTR

- Greffe hépatique
- RNA silencing

siRNA:

Patisiran

Vutrisiran

ASO

Inotersen

Eplontersen

- Thérapie génique

CRISPR-Cas9:

NTLA-2001

Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis

M.S. Maurer, P. Kale, M. Fontana, J.L. Berk, M. Grogan, F. Gustafsson, R.R. Hung, R.L. Gottlieb, T. Damy, A. González-Duarte, N. Sarswat, Y. Sekijima, N. Tahara, M.S. Taylor, M. Kubanek, E. Donal, T. Palecek, K. Tsujita, W.H.W. Tang, W.-C. Yu, L. Obici, M. Simões, F. Fernandes, S.H. Poulsen, I. Diemberger, F. Peretto, S.D. Solomon, M. Di Carli, P. Badri, M.T. White, J. Chen, E. Yureneva, M.T. Sweetser, P.Y. Jay, P.P. Garg, J. Vest, and J.D. Gillmore, for the APOLLO-B Trial Investigators*

Patisiran : étude APOLLO-B

Population, N=360

- Amylose ATTR ; type sauvage ou toutes mutations de 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

RANDOMISATION 1:1

Patisiran
0.3 mg/kg
IV Q3W^b

or

Placebo
IV Q3W^b

Patisiran vs Placebo

Critère principal

- Variation par rapport à l'inclusion du 6-MWT à 12 mois

Critères secondaires

- Variation par rapport à l'inclusion des symptômes de cardiomyopathie et de l'état de santé (KCCQ-OS) à 12 mois
- Décès et hospitalisations sur 12 mois^c

Critères exploratoires sélectionnés

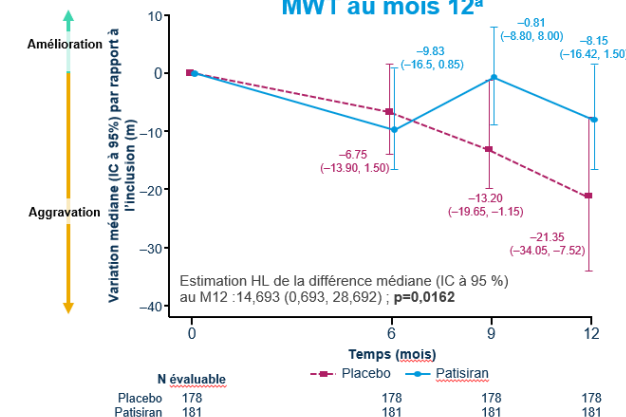
- Variation des biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP, troponine I), de l'imagerie par rapport à l'inclusion

Extension en ouvert

Stratification:

Tafamidis à l'inclusion (oui ou non) ; amylose hATTR vs wtATTR ; Classe NYHA I/II et âge < 75 ans vs tous les autres

Variation par rapport à l'inclusion du score 6-MWT au mois 12^a



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.L. Berk, J.D. Gillmore, R.M. Witteles, M. Grogan, B. Drachman, T. Damy, P. Garcia-Pavia, J. Taubel, S.D. Solomon, F.H. Sheikh, N. Tahara, J. González-Costello, K. Tsujita, C. Morbach, Z. Pozsonyi, M.C. Petrie, D. Delgado, P. Van der Meer, A. Jabbour, A. Bondue, D. Kim, O. Azevedo, S. Hvitfeldt Poulsen, A. Yilmaz, E.A. Jankowska, V. Algalarrondo, A. Slugg, P.P. Garg, K.L. Boyle, E. Yureneva, N. Silliman, 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 ≤III ; 6-MWT ≥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

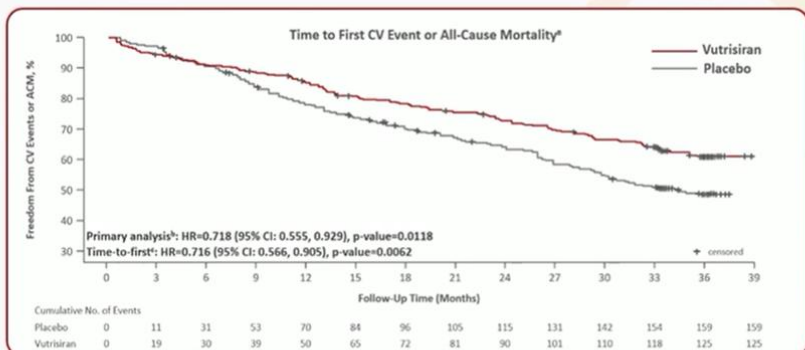
Critère d'évaluation principal

- 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

OVERALL POPULATION



- Results consistent across multiple sensitivity analyses, including win ratio

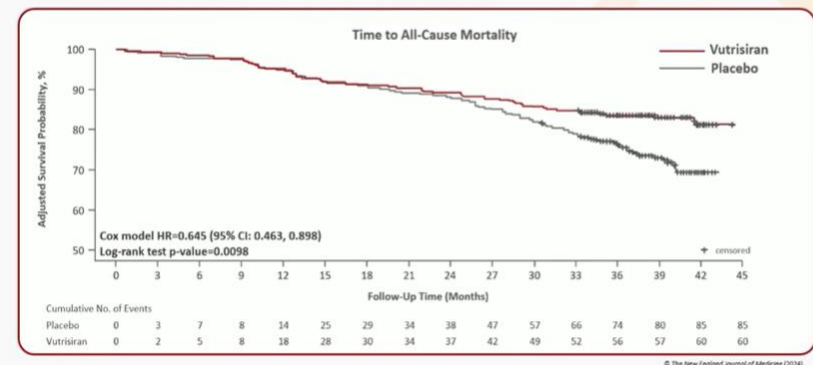
ESC Congress 2024
London & Online

* All-cause mortality includes heart transplantation and left ventricular assist device placement. Based on ITT adjusted Kaplan-Meier curves. Primary analysis based on the modified Anderson-Gill model, also known as LMST. Time to first event HR derived from Cox model; p-value derived from Log-rank test. Abbreviations: ACM, all-cause mortality; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; LMST, life-months saved.

Secondary Endpoint: Statistically Significant Reduction in All-Cause Mortality Through 42 Months

Achieved 36% reduction in the overall population

OVERALL POPULATION

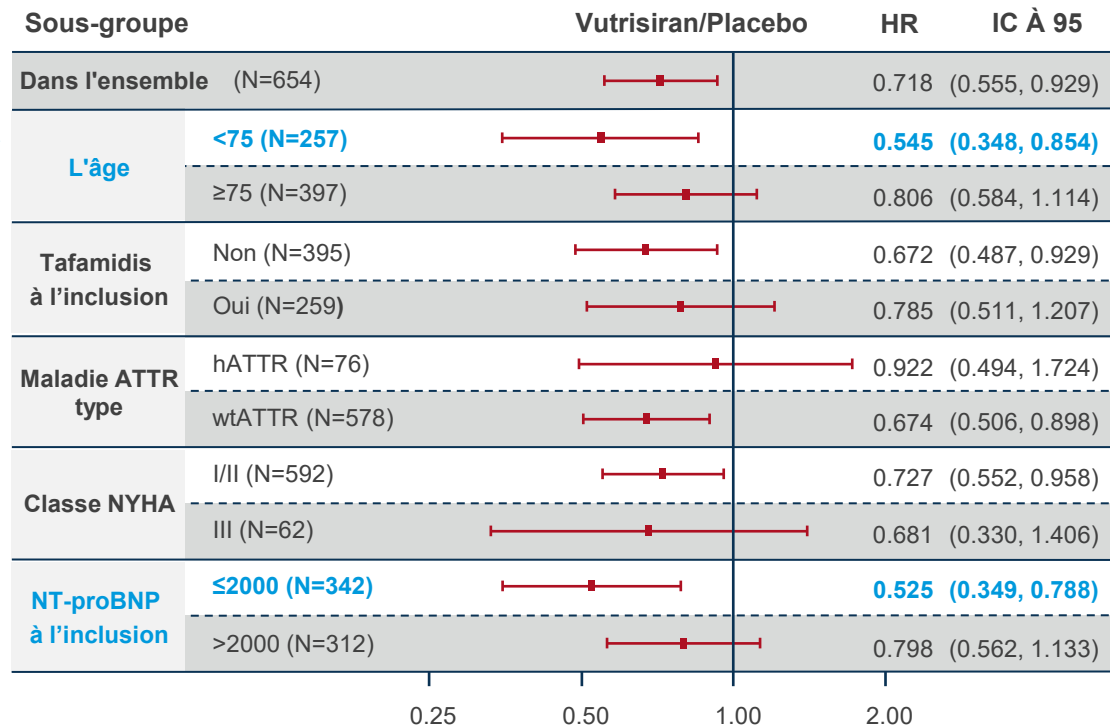


ESC Congress 2024
London & Online

* All-cause mortality includes heart transplantation and left ventricular assist device placement; deaths after end of study are included in the analysis. Includes data from the double-blind period and up to 6 months in the OLE. Based on ITT adjusted Kaplan-Meier curves. The HR is derived from Cox proportional hazards model.

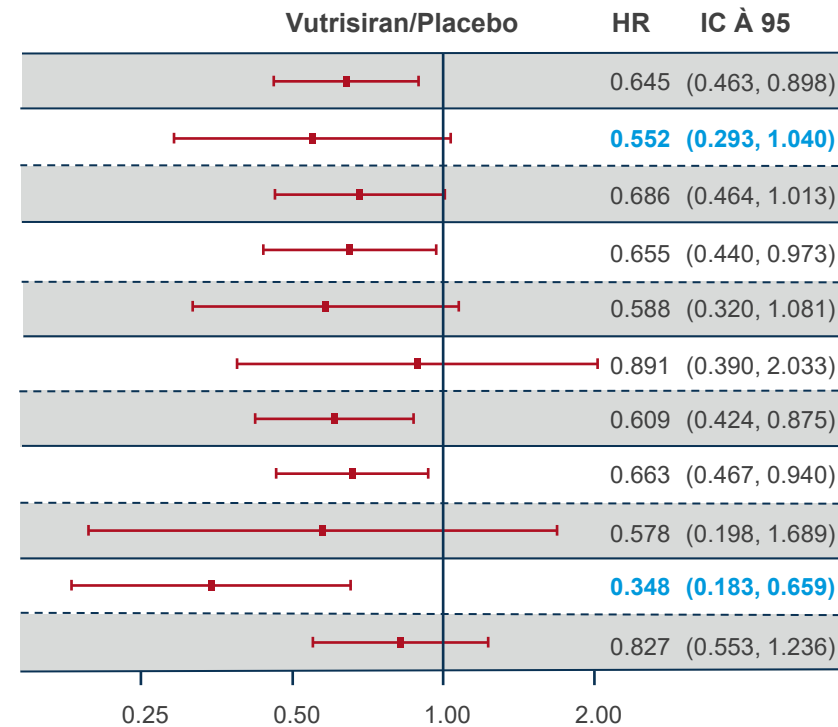
Bénéfices concordants dans tous les sous-groupes présélectionnés

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



The New England Journal of Medicine (2024)

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

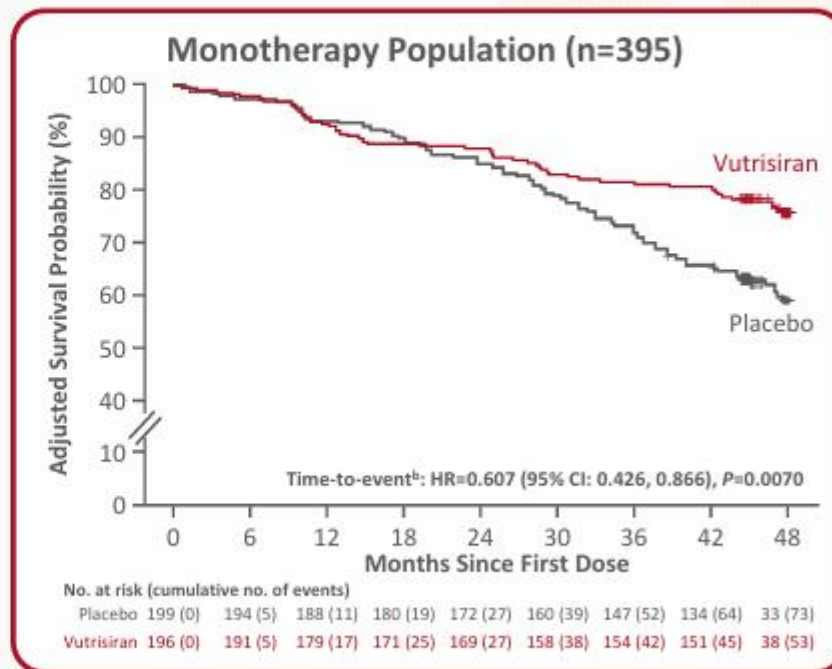
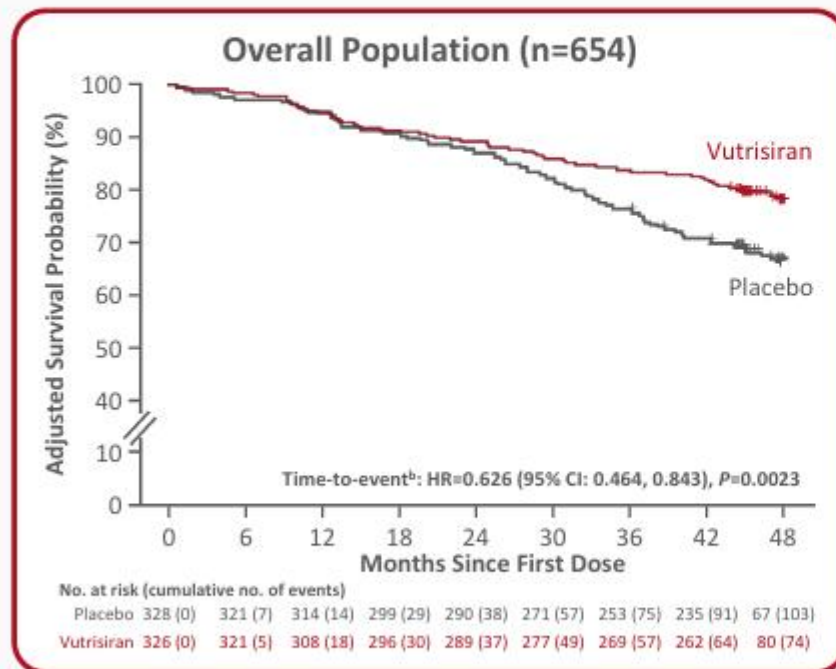
Bénéfices du Vutrisiran à long terme et en monothérapie

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
TOGETHER WITH
World Congress of Cardiology

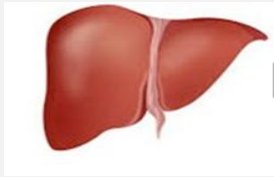
Given significant NT-proBNP baseline imbalance, IPTW-adjusted Kaplan-Meier curves are shown for a balanced visualisation consistent with the pre-specified NT-proBNP adjusted Cox analysis.

^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.

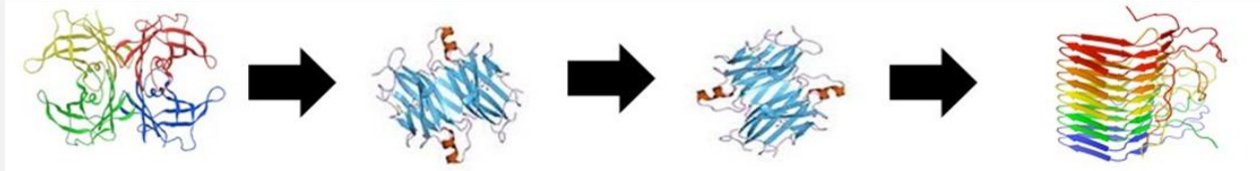
Abbreviations: ACM, all-cause mortality; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IPTW, inverse probability of treatment weighting.

Traitement de l'amylose TTR

Synthèse hépatique



Création des fibrilles amyloïdes



TTR tétramère

TTR monomère

Mauvais repliement

Fibrilles amyloïdes



Stabiliser la TTR

Non-selective agents

Diflunisal

Selective agents

Tafamidis

Acoramidis



Dépôts tissulaires



Éliminer les dépôts tissulaires

Doxycycline and TUDCA

Monoclonal Ab

PRX004

NI006

Bloquer la synthèse TTR

- Greffe hépatique
- RNA silencing

siRNA:

Patisiran

Vutrisiran

ASO

Inotersen

Eplontersen

- Thérapie génique

CRISPR-Cas9:

NTLA-2001

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**

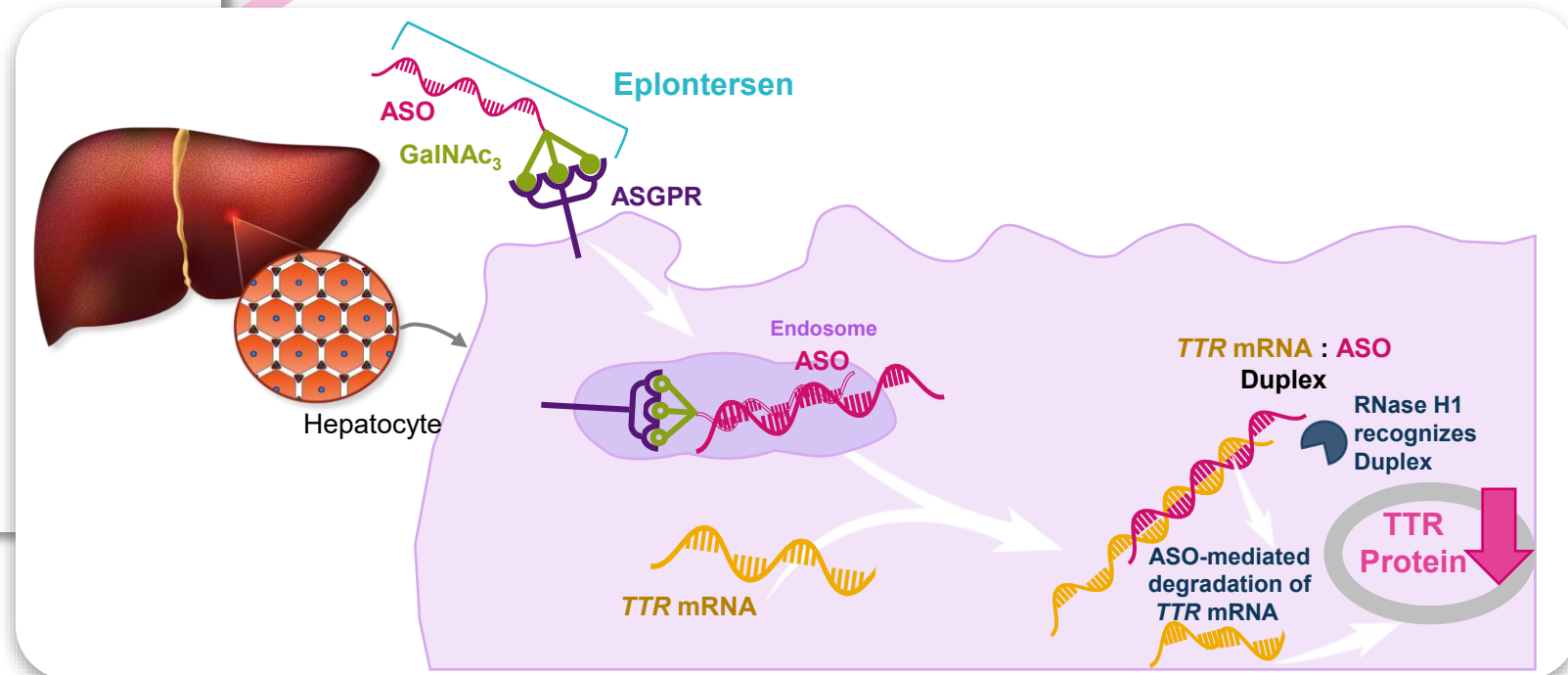


Figure adapted from Coelho T et al. *Neurol Ther.* 2021;10(1):375-389 and Crooke ST et al. *Nucleic Acid Ther.* 2019;29(1):16-32.

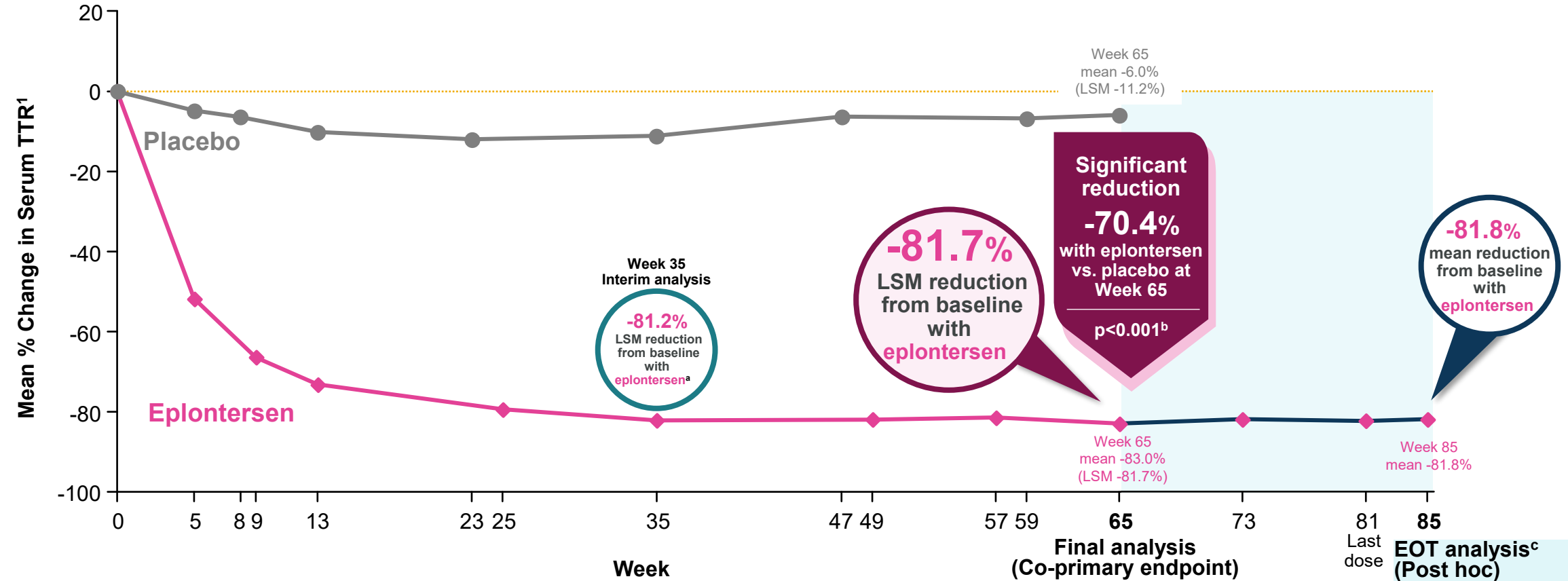
^aEplontersen is FDA approved for the treatment of ATTRv-PN in the United States.⁵

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



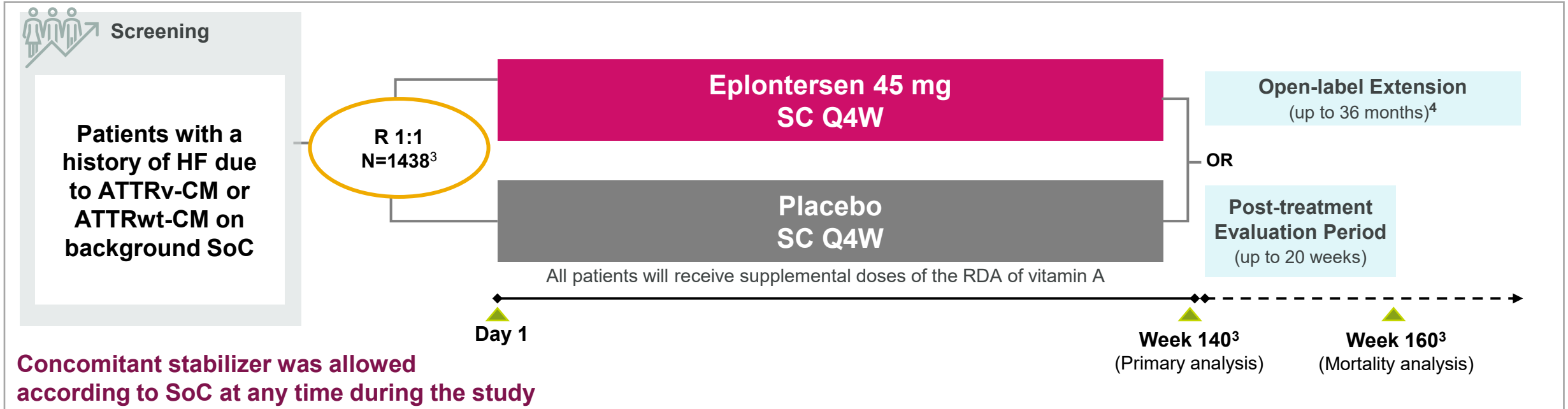
Note: The placebo group refers to the placebo arm from the previous NEURO-TTR trial.

^aStatistically significant difference of -66.4% vs. placebo (LSM -14.8%); 95% CI, -71.4% to -61.5%; p<0.001; ¹b p-value not formally tested due to statistically significant results at Week 35 interim analysis; 95% CI, -75.2% to -65.7%; ^{1,2}c From 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}

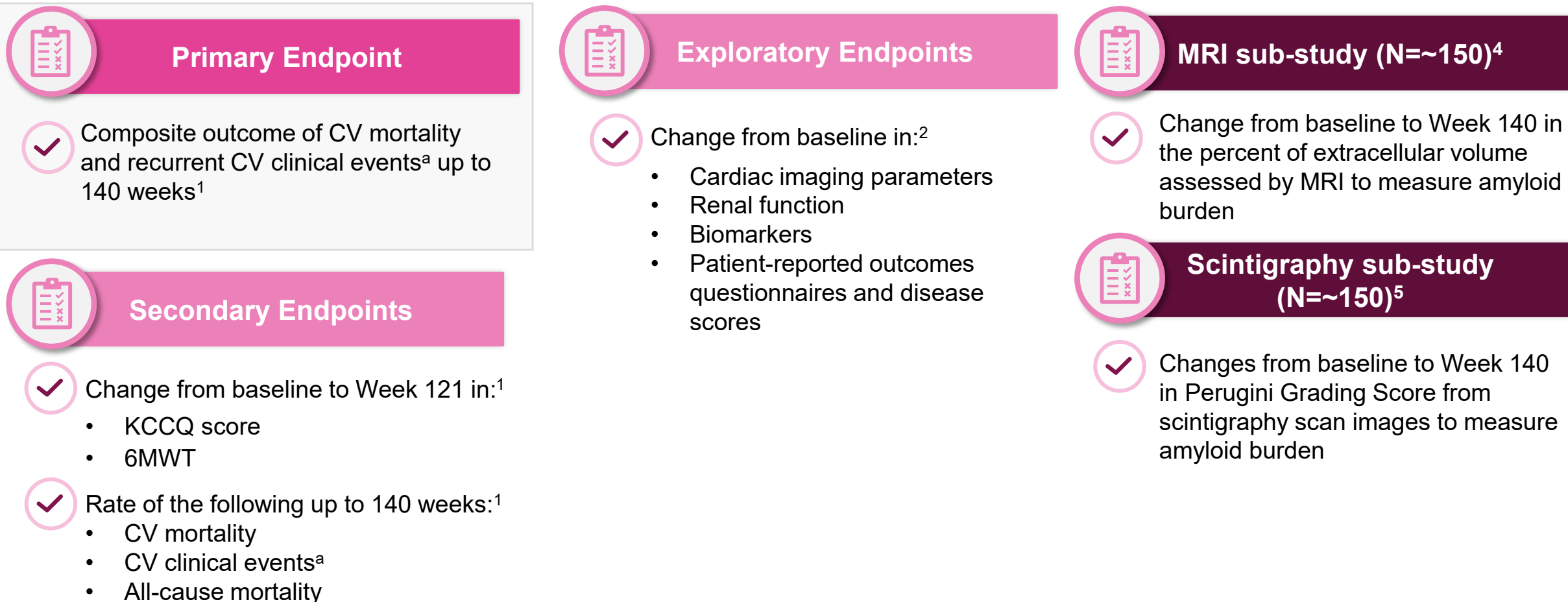
Double-blind phase: Active, not recruiting
Extension phase: Enrolling by invitation

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

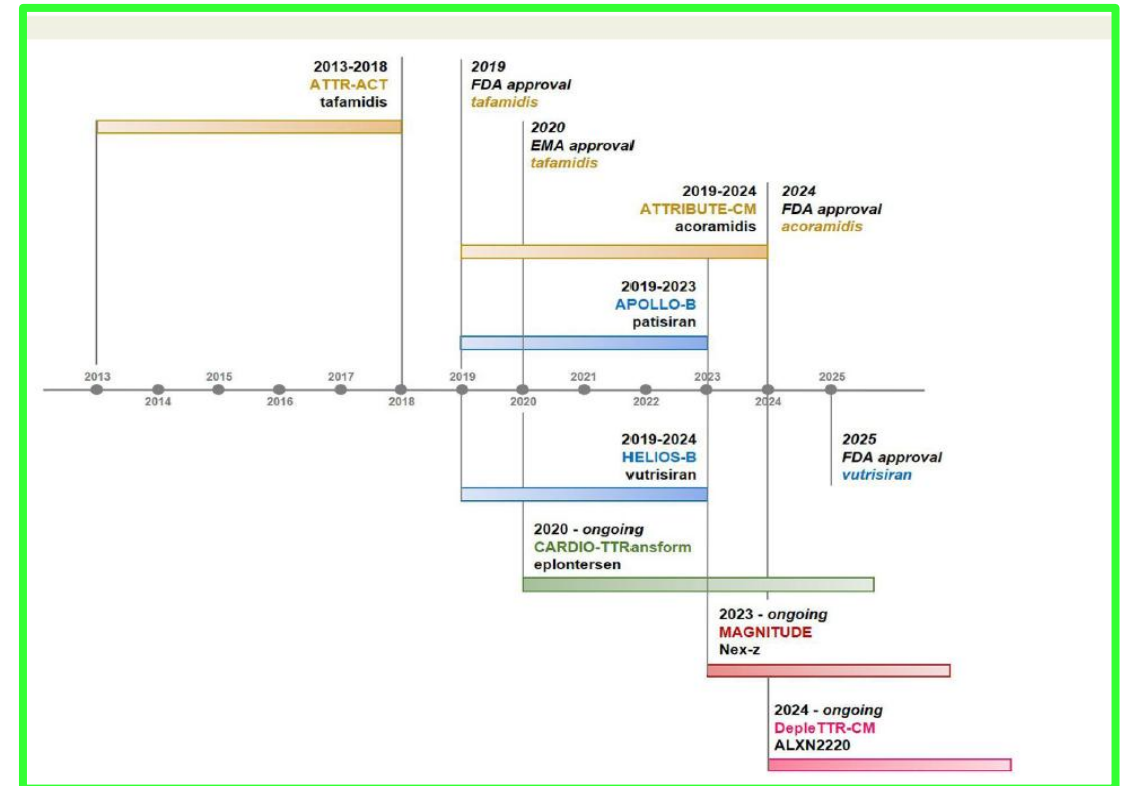
Actualités thérapeutiques dans l'amylose TTR

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				
<i>TTR stabilizers</i>				
Tafamidis	Approved		Completed	Approved (FDA, EMA)
Acoramidis			Completed	Approved (FDA, EMA)
<i>Blockers of TTR synthesis</i>				
Patisiran	Approved		Completed	Not approved
Vutrisiran	Approved		Completed	Approved (FDA)
Nucresiran		Completed		
Inotersen	Approved			
Eplontersen	Approved		Ongoing	
Nexiguran ziclumeran		Ongoing	Ongoing	
Promoters of ATTR amyloid degradation				
<i>Monoclonal antibodies</i>				
PRX004		Ongoing		
ALXN2220 (NI006)			Ongoing	

CM, cardiomyopathy; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drugs 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 for 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

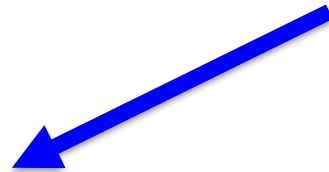
Aujourd'hui

*Améliorer
la qualité de vie*

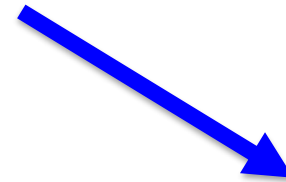
*Améliorer
le pronostic*

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 ?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

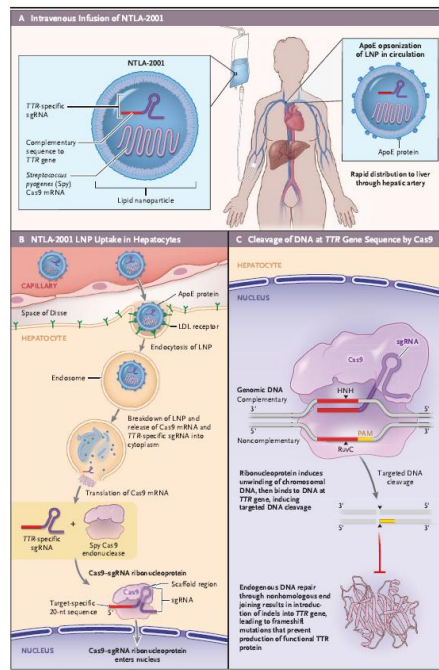
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 5, 2021

VOL. 385 NO. 6

CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis

**Bloquer
le gène TTR**

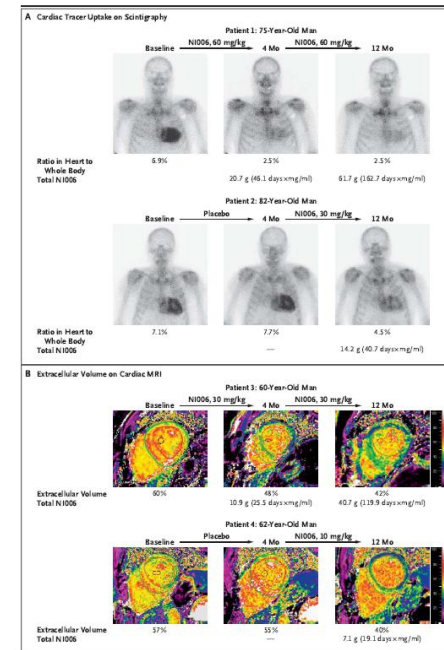


MAGNITUDE

ORIGINAL ARTICLE

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

Pablo Garcia-Pavia, M.D., Ph.D., Fabian aus dem Siepen, M.D., Erwan Donal, M.D., Ph.D., Olivier Lairez, M.D., Peter van der Meer, M.D., Ph.D., Aml V. Kristen, M.D., Michele F. Mercuri, M.D., Ph.D., Aubin Michalon, Ph.D., Robert J.A. Frost, M.D., Ph.D., Jan Grimm, Ph.D., Roger M. Nitsch, M.D., Christoph Hock, M.D., Peter C. Kahr, M.D., and Thibaud Damy, M.D., Ph.D.

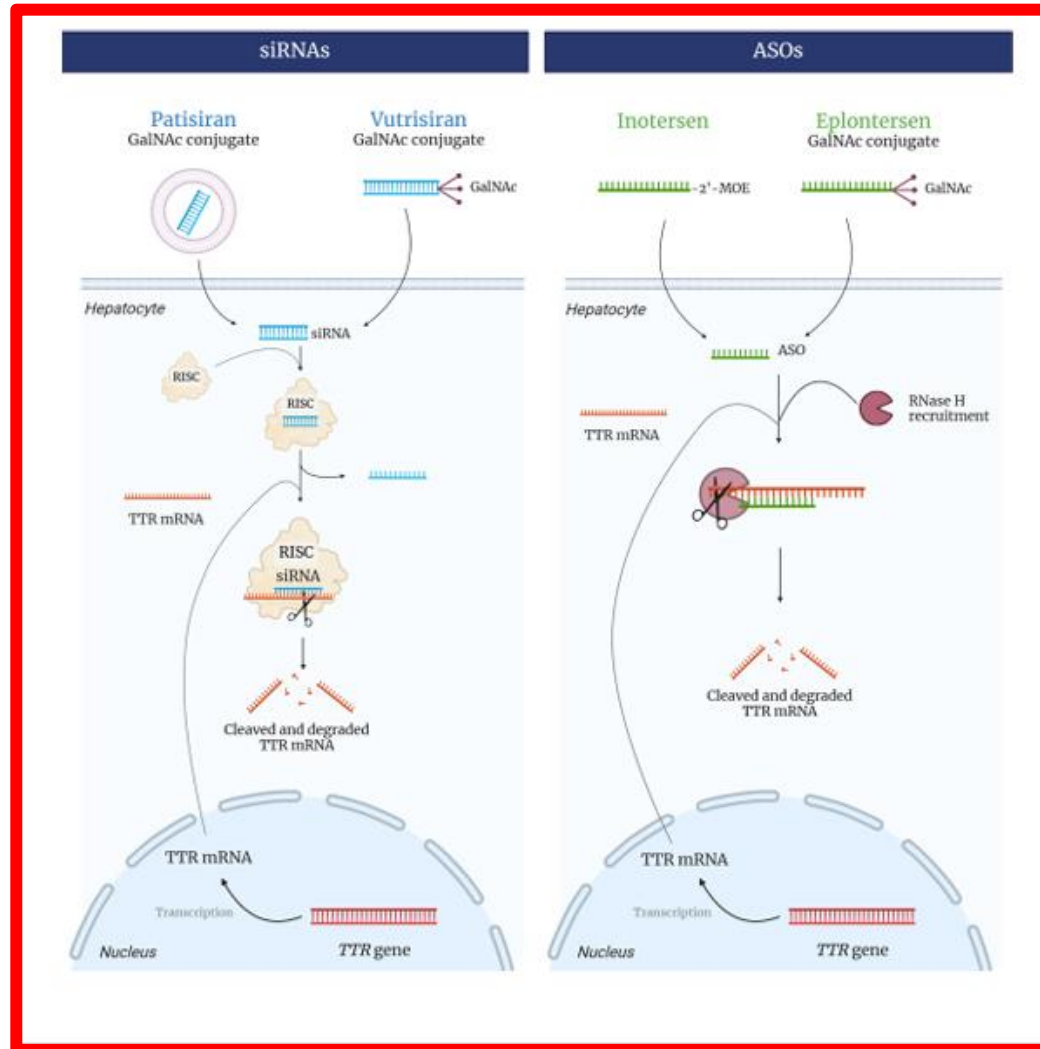


**Nettoyer les dépôts
d'amylose**

Deple-TTR

Bloquer la synthèse de la TTR: gene silencers

Fontana M, Eur Heart J 2025



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