

29^e édition

Journées
De la Société Francophone
Du Nerf Périphérique

En collaboration avec la
Société Francophone
d'ElectroNeuroMyoGraphie



31 janvier &
1^{er} février
2025

Newcap
Event Center,
Paris



HELIOS-A : Analyse randomisée de 18 mois d'extension du vutrisiran chez des patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine avec polyneuropathie

Cécile Cauquil¹, David Adams¹, Michael Polydefkis², Alejandra Gonzalez-Duarte³, Marcia Waddington-Cruz⁴, Yoshiki Sekijima⁵, Julian D Gillmore⁶, Weizhi Zhao⁷, Katherine L Boyle⁷, Prajakta Badri⁷, Marianne T Sweetser⁷, Laura Obici⁸

¹Département de neurologie, APHP, CHU Bicêtre, INSERM U1195, Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre Cedex, France

²Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

³Department of Neurology, New York University Grossman School of Medicine, NYU Langone Health, New York, NY, USA ⁴Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

⁵Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

⁶National Amyloidosis Centre, University College London, Royal Free Hospital, London, UK

⁷Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA

⁸Amyloidosis Research and Treatment Centre, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des deux dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou des intérêts d'un ordre quelconque avec une société ou je reçois une rémunération ou des honoraires ou des subventions de recherche avec une société commerciale :

Intervenant : Cécile CAUQUIL

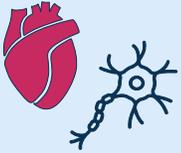
J'ai un ou plusieurs lien(s) d'intérêt

- Anylam Pharmaceutical
- AstraZeneca
- Pfizer

L'étude HELIOS-A a été financée par Alnylam Pharmaceuticals.

L'assistance à la rédaction médicale a été fournie par Kirsteen Munn, PhD et Rachael Powis, PhD, au nom d'Adelphi Communications Ltd, Royaume-Uni, et financée par Alnylam Pharmaceuticals conformément aux guidelines des bonnes pratiques de publication.

ATTRv



- Une maladie rare, sous-diagnostiquée, héréditaire, rapidement progressive, invalidante et mortelle.^{1,2}
- Causée par des mutations du gène de la TTR qui entraînent l'accumulation de la protéine TTR mal repliée sous forme de fibrilles amyloïdes toxiques dans de nombreux organes et tissus, y compris les nerfs périphériques et le cœur.^{1,3,4}
- De nombreux patients atteints d'ATTRv présentent un phénotype mixte de polyneuropathie et de cardiomyopathie.^{1,3,4}



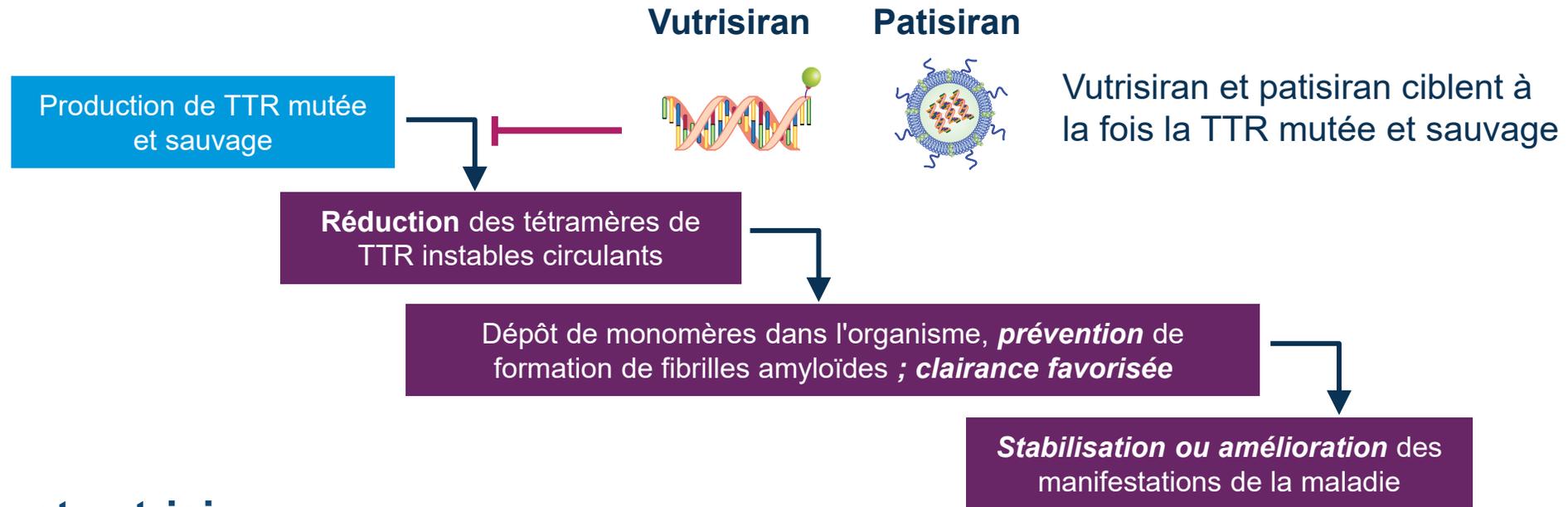
Patisiran et vutrisiran

- Patisiran et vutrisiran sont des thérapies ARNi qui dégradent l'ARNm de la TTR sauvage et héréditaire, ce qui induit un knockdown rapide de la TTR toxique circulante.⁵⁻⁸

Abréviations : ATTRv, amylose héréditaire à transthyrétine (v pour variant) ; ARNm, ARN messager ; ARNi, ARN interférent ; TTR, transthyrétine.

Références : 1. Adams et al. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:387-404 ; 2. Ruberg et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2872-92 ; 3. Maurer et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:161-72 ; 4. Gentile et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:350-62 ; 5. Alnylam Pharmaceuticals Inc. US prescribing information : ONPATTRO (patisiran) lipid complex injection, for intravenous use (2020) ; 6. Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : ONPATTRO 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion. 2018. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_en.pdf (consulté en septembre 2024) ; 7. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Informations de prescription aux États-Unis : AMVUTTRA (vutrisiran) injection, pour utilisation sous-cutanée. 2022 ; 8. Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : AMVUTTRA 25 mg solution injectable. 2022. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_en.pdf (consulté en septembre 2024).

Hypothèse thérapeutique

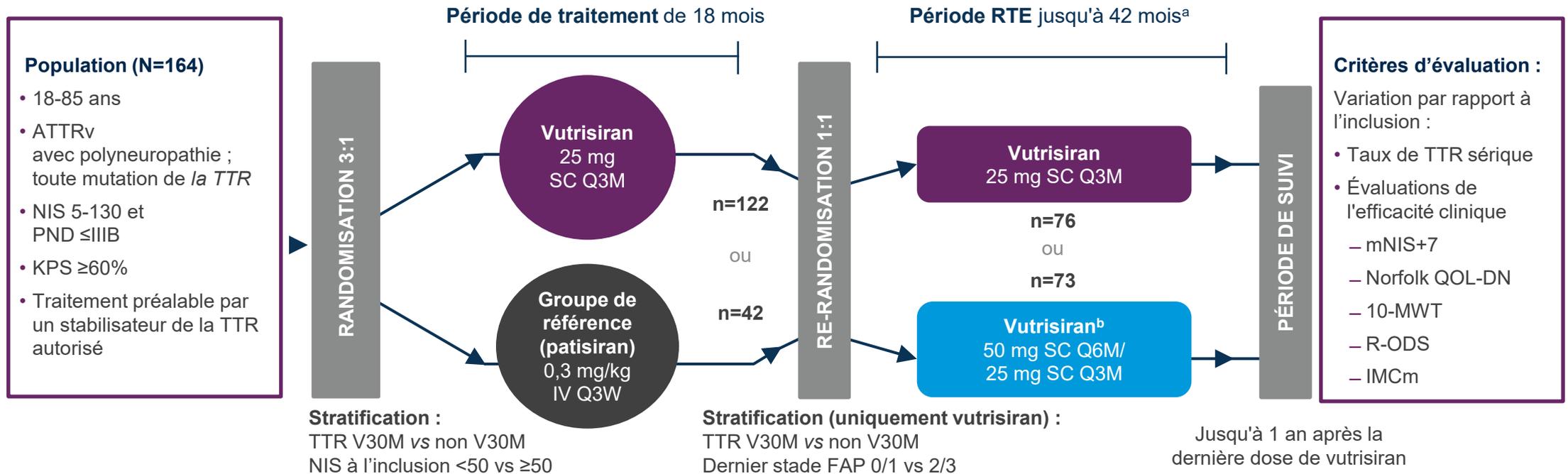


Patisiran et vutrisiran

- Patisiran est administré par voie intraveineuse et approuvé pour le traitement de l'ATTRv-PN sur la base de l'étude de phase 3 APOLLO, contrôlée versus placebo.¹⁻³
- Vutrisiran est administré par voie sous-cutanée et approuvé pour le traitement de l'ATTRv-PN chez l'adulte sur la base de l'étude de phase 3 en ouvert HELIOS-A.⁴⁻⁶
 - Dans HELIOS-A (NCT03759379), un traitement de 18 mois par vutrisiran a démontré un bénéfice significatif sur de multiples critères d'évaluation de la maladie par rapport à un placebo externe.⁶

HELIOS-A : design de l'étude et objectif de l'analyse

- Les patients qui ont terminé la période de traitement de 18 mois de HELIOS-A sont entrés dans la période RTE, où ils ont été re-randomisés 1:1 pour recevoir vutrisiran 25 mg Q3M ou 50 mg Q6M.
 - Pendant la période RTE, le protocole a été amendé pour que les patients sous vutrisiran 50mg Q6M passent au vutrisiran 25mg Q3M



Objectif : analyse des taux de TTR sérique, de l'efficacité clinique et des données de sécurité à 18 mois dans la période RTE d'HELIOS-A

Pendant la période de traitement de 18 mois, les patients ont été randomisés (3:1) entre le vutrisiran (25 mg SC Q3M) et le patisiran (0,3 mg/kg IV Q3W). Les patients traités par patisiran ont reçu une prémédication avec un corticostéroïde, du paracétamol et des antihistaminiques au moins 60 minutes avant la perfusion. Dans la RTE, les patients ont été re-randomisés entre vutrisiran SC 25 mg Q3M ou 50 mg Q6M. ^aLes résultats de l'analyse à 18 mois de la période de RTE sont présentés ; le cut-off des données est au 23 février 2024. ^bLors de la mise en œuvre de l'amendement 6 au protocole, les patients du groupe vutrisiran 50 mg Q6M sont passés au vutrisiran 25 mg Q3M pour les visites restantes dans l'étude.



Données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans la période RTE

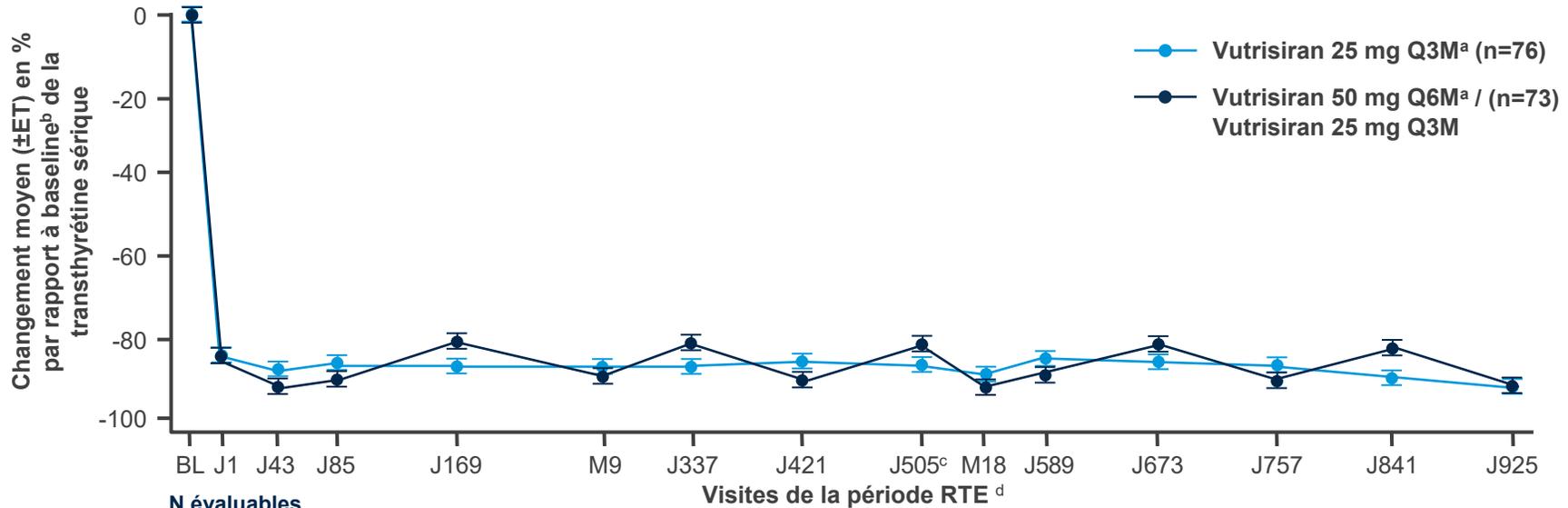
- Au cut-off des données (23 février 2024), 64 patients (43%) poursuivaient leur traitement, 67 patients (45%) avaient reçu toutes leurs doses et 18 patients (12%) l'avaient interrompu
 - Les raisons de l'interruption de traitement étaient : 12 décès, 1 EI, 2 perdus de vue et 3 décisions médicales

Caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion dans la RTE	Vutrisiran total (n=149)
Hommes, n (%)	93 (62.4)
Âge, années, médiane (intervalle)	62.0 (33.0-83.0)
Âge <50 ans à l'apparition des symptômes de l'ATTRv, n (%)	54 (36.2)
Génotype TTR : V30M, n (%)	69 (46.3)
Génotype TTR : non-V30M, n (%)	80 (53.7)
V30M précoce (<50 ans), n (%)	30 (20.1)
Utilisation antérieure de stabilisateur du tétramère, n (%)	98 (65.8)

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans la RTE	Vutrisiran total (n=149)
NIS <50, n (%)	94 (63.1)
Stade FAP ≥II, n (%)	42 (28.2)
Score PND ≥III, n (%)	39 (26.2)
Classe NYHA III ou IV, n (%)	13 (8.7)
NT-proBNP >3000 ng/L, n (%)	10 (6.7)
IMCm ^a , médiane (intervalle)	1057.7 (615, 1843)

La somme des pourcentages peut ne pas être égale à 100 en raison des arrondis. ^aLe vutrisiran 25 mg Q3M et le vutrisiran 50 mg Q6M représentent l'affectation du traitement par randomisation au début de la période de RTE. ^aL'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.

Réduction de la TTR sérique par rapport à l'inclusion pendant la RTE



	Visites de la période RTE ^d														
	BL	J1	J43	J85	J169	M9	J337	J421	J505 ^e	M18	J589	J673	J757	J841	J925
Vutrisiran 25 mg Q3M (n=76)	76	76	70	75	72	72	72	66	69	68	51	41	34	26	12
Vutrisiran 50 mg Q6M^a / (n=73) Vutrisiran 25 mg Q3M	73	72	66	69	68	67	66	62	65	63	53	44	38	29	8

Critère d'évaluation (non-infériorité) ^e à 9M de RTE	Vutrisiran 25 mg Q3M (n=76) Médiane H-L ^f	Vutrisiran 50 mg Q6M (n=73) Médiane H-L ^f	Vutrisiran 50 mg - Vutrisiran 25 mg Différence médiane H-L ^g (IC à 95 %)	Non-infériorité (IC 95% inférieur >-10%)
% de réduction de TTR	89.73	90.37	0.58 (-1.28, 2.92)	Oui

- La non-infériorité du vutrisiran 50 mg Q6M par rapport à 25 mg Q3M a été établie sur la base du pourcentage moyen de réduction de la TTR sérique au 9^{ème} mois ; cependant, une ré-augmentation de la TTR sérique a été observée à la fin de l'intervalle de dosage Q6M.
 - Une modification du protocole a donc été mise en place pour transitionner tous les patients du bras vutrisiran 50 mg Q6M au bras vutrisiran 25 mg Q3M.^c

Les données de ≥5 patients par bras de traitement sont présentées pour une visite d'étude donnée. ^aLe vutrisiran 25 mg Q3M et le vutrisiran 50 mg Q6M représentent la répartition du traitement par randomisation au début de la période RTE. ^bLa baseline est définie comme étant la même que la période de traitement de 18 mois, c'est-à-dire la moyenne de toutes les mesures non manquantes avant la première dose de la période de traitement de 18 mois ; ^cDate à laquelle le premier patient est passé du vutrisiran 50 mg Q6M au vutrisiran 25 mg Q3M. ^dA partir d'un cut-off des données au 23 février 2024. ^eAnalyse de non-infériorité de la réduction moyenne en % de la TTR sérique jusqu'au 9e mois de RTE, qui est définie comme les réductions moyennes en pourcentage dérivées des données non manquantes des évaluations de la TTR des patients post-baseline jusqu'au 9e mois de RTE au cours de la période de RTE, y compris hors évaluations et sans tenir compte des doses manquantes. Les données sont rapportées en tant que différence médiane H-L, la statistique inférentielle estimée sur la base de ce critère d'évaluation. ^fMédianes H-L d'1 échantillon. ^gDifférence médiane H-L de 2 échantillons



Efficacité clinique du vutrisiran maintenue pendant la RTE

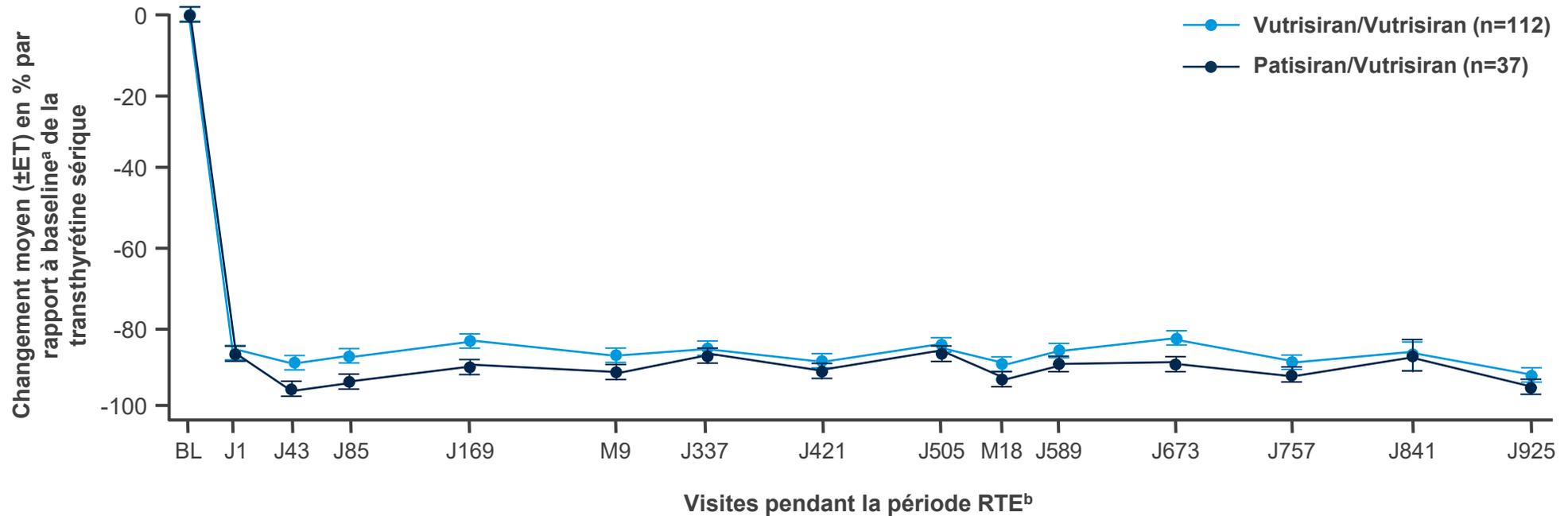
Critère d'évaluation, Moyenne (ET), n	Changement moyen par rapport à baseline de la RTE ^a	
	9 mois de RTE Groupe total Vutrisiran (n=149)	18 mois de RTE Groupe total Vutrisiran (n=149)
mNIS+7	0.34 (1.19), n=137	5.44 (1.39), n=130
Norfolk QOL-DN	2.4 (1.3), n=137	5.2 (1.5), n=131
10-MWT	-0.063 (0.016), 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. ^b L'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 transthyréline (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.

Réduction de la TTR sérique après le passage du patisiran au vutrisiran pendant la RTE



N évaluables

Vutrisiran/Vutrisiran (n=112)	112	111	101	108	107	106	105	97	102	100	80	68	56	41	14
Patisiran/Vutrisiran (n=37)	37	37	35	36	33	33	33	31	32	31	24	17	16	14	6

- Une réduction maintenue de la TTR a été observée chez les patients ayant reçu du patisiran pendant la période de traitement de 18M et qui sont passés au vutrisiran pendant la RTE (patisiran/vutrisiran).
 - Une réduction comparable de la TTR a été observée entre les patients du groupe patisiran/vutrisiran et ceux qui ont reçu du vutrisiran à la fois pendant la période de traitement de 18 mois et pendant la RTE (vutrisiran/vutrisiran).



Changement par rapport à l'inclusion des critères d'évaluation clinique chez les patients passés du patisiran au vutrisiran dans la RTE

Critère d'évaluation, moyenne (ET)	Changement par rapport à baseline ^a à :			
	n	18 mois de période de traitement Patisiran (n=42)	n	18 mois de RTE Patisiran/Vutrisiran (n=37)
mNIS+7	36	1.59 (21.50)	32	3.73 (20.79)
Norfolk QOL-DN	38	-0.6 (19.3)	32	1.8 (19.3)
10-MWT	38	-0.043 (0.276)	32	-0.092 (0.250)
R-ODS	38	-1.2 (5.9)	32	-3.0 (6.2)
IMCm ^b	38	6.9 (91.8)	29	26.8 (113.2)

- Un bénéfice clinique constant a été observé pour les patients passant du patisiran au vutrisiran sur les principaux critères d'évaluation.

Les évaluations effectuées après le début du traitement standard local de l'amylose ATTRv et les évaluations effectuées le jour ou après l'apparition d'un EI COVID-19 grave ont été exclues de l'analyse. ^aLa baseline est définie comme la dernière mesure non manquante avant la première dose de la période de traitement de 18 mois. ^b 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 transthyréline (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 ; R-ODS, Rasch-built Overall Disability Scale ; RTE, randomised treatment extension (extension de traitement randomisé) ; ET, écart-type.

Tolérance du vutrisiran dans la RTE

n (%)	Vutrisiran total (n=149 ; Patient-année 308,3)
Tout EI	137 (91.9)
EI graves ^a	54 (36.2)
EI sévères	46 (30.9)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	11 (7.4)
EI conduisant à l'interruption de la participation à l'étude	11 (7.4)
Décès	13 (8.7)

- Le profil de sécurité du vutrisiran était acceptable avec une majorité d'EI de sévérité légère ou modérée.
- Les EI signalés dans $\geq 10\%$ du groupe vutrisiran total étaient les suivants : COVID-19 (28,9%), infection des voies urinaires (15,4%) et chute (12,8%).
- Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par les investigateurs.
- Aucun nouveau risque ou signal de sécurité n'a été identifié, y compris aucun problème cardiaque, hépatique ou rénal.

Toutes les données de sécurité pendant la période RTE à la date du cut-off des données (23 février 2024) sont incluses. Pour le groupe vutrisiran total, la durée moyenne de traitement était de 24,4 mois (intervalle : 0,7-33,0 mois). ^aLes EI graves rapportés chez ≥ 2 patients étaient les suivants : cellulite (5 patients) ; pneumonie (4 patients) ; insuffisance cardiaque et arthrose (3 patients pour chaque) ; fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque congestive, mort cardiaque soudaine, mort soudaine, douleur abdominale, COVID-19, choc septique, infection des voies urinaires, accident vasculaire cérébral, syncope, dyspnée, insuffisance respiratoire et hypotension orthostatique (2 patients pour chaque).



- Le vutrisiran a permis un knockdown rapide et maintenu de la TTR.
- Le vutrisiran a démontré une stabilité relative de la neuropathie chez les patients atteints d'ATTRv-PN jusqu'à 18M dans la RTE de l'étude HELIOS-A, avec uniquement des changements mineurs observés, confirmant l'efficacité clinique établie du vutrisiran.
- Les patients passant du patisiran au vutrisiran avaient un knockdown de la TTR comparable et des bénéfices cliniques constants par rapport aux patients qui ont reçu le vutrisiran pendant toute la durée de l'étude.
- Le profil de sécurité du vutrisiran pendant la période de RTE était acceptable et cohérent avec celui observé précédemment.
- Ces résultats confirment l'efficacité clinique et le profil de sécurité à long terme du vutrisiran chez les patients atteints d'ATTRv-PN.

29^e édition

Journées
De la Société Francophone
Du Nerf Périphérique

En collaboration avec la
Société Francophone
d'ElectroNeuroMyoGraphie



31 janvier &
1^{er} février
2025

Newcap
Event Center,
Paris



MERCI POUR VOTRE ATTENTION