

---

# **TERAPIE INNOVATIVE DI MALATTIE RARE: AMILOIDOSI EREDITARIA**

**VII CONGRESSO NAZIONALE ANEU  
29 SETTEMBRE – 1 OTTOBRE 2022  
ROMA**

**Dott.ssa Ilaria Cani  
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna**

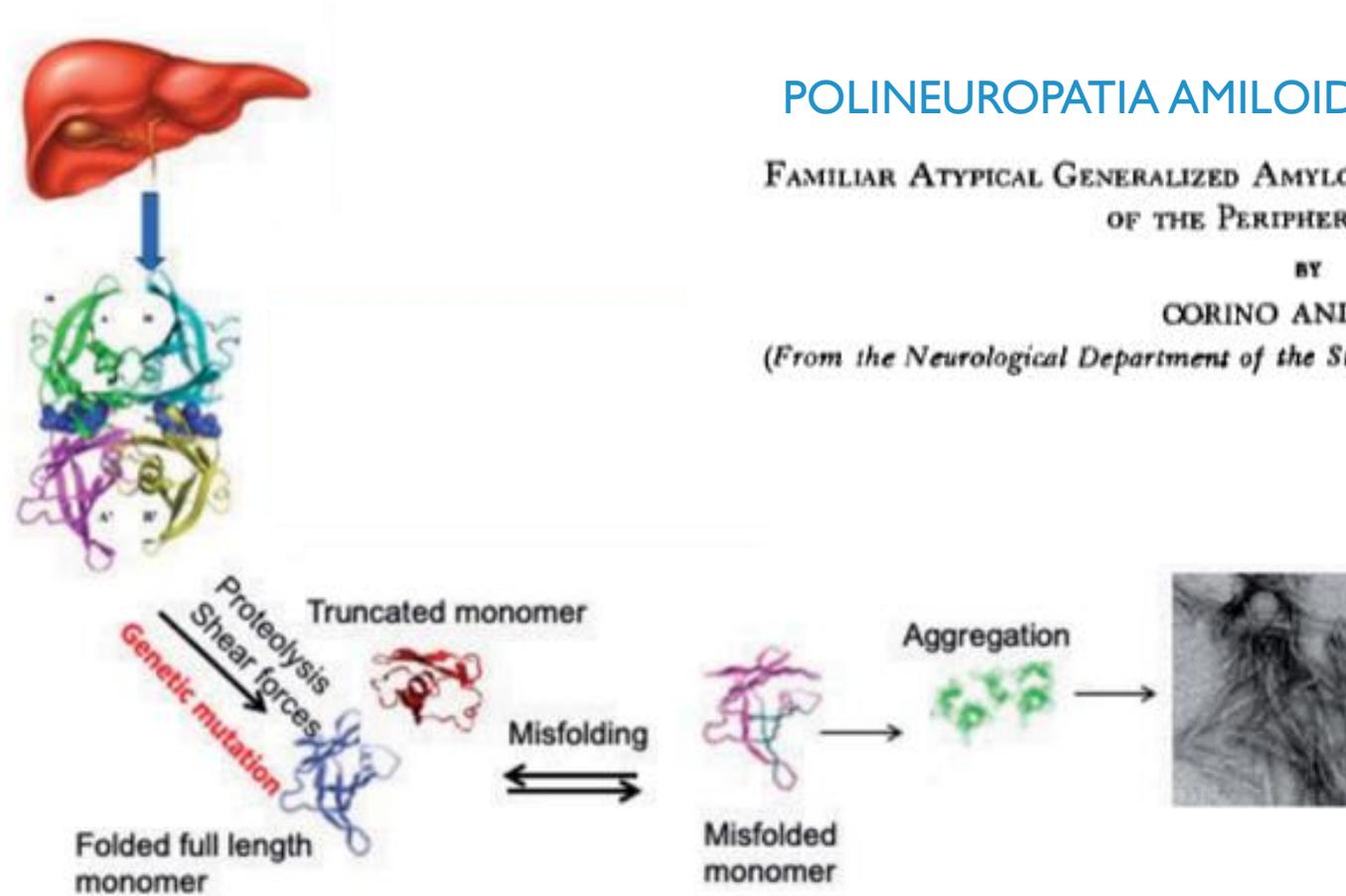


# Disclosures

Dichiaro l'assenza di conflitti di interesse.

# Amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv)

Malattia genetica rara a trasmissione autosomica dominante causata da mutazioni del gene *TTR*.



## POLINEUROPATIA AMILOIDE FAMILIARE - 1952

FAMILIAR ATYPICAL GENERALIZED AMYLOIDOSIS WITH SPECIAL INVOLVEMENT  
OF THE PERIPHERAL NERVES

BY

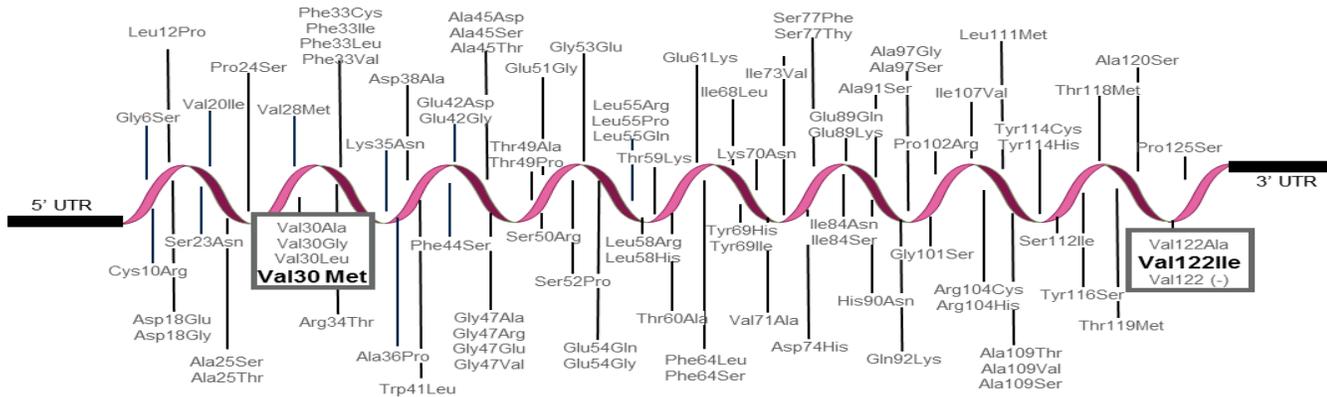
CORINO ANDRADE

*(From the Neurological Department of the Sto. António Hospital, Oporto, Portugal)*

POLINEUROPATIA

CARDIOMIOPATIA

## I 140 mutazioni TTR



Portogallo, Svezia, Giappone  
Cipro, Maiorca, Francia, Italia,  
Turchia, Bulgaria, Germania,  
Stati Uniti, Brasile, Messico,  
Cina, India

## ATTR wild-type

- TTR normale sequenza genica
- Aggregati di proteina TTR non mutata
- Può comparire già dopo 60 anni, ma più frequente dopo gli **80 anni**
- Molto più comune nei maschi (9:1)
- Correlata ai processi di invecchiamento
- Fenotipo prevalentemente **cardiologico** spesso esordio con scompenso cardiaco.
- Non ereditaria

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 5, 2018

VOL. 379 NO. 1

## Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis

D. Adams, A. Gonzalez-Duarte, W.D. O'Riordan, C.-C. Yang, M. Ueda, A.V. Kristen, I. Tournev, H.H. Schmidt, J.L. Berk, K.-P. Lin, G. Vita, S. Attarian, V. Planté-Bordeneuve, M.M. Mezei, J.M. Campistol, J. Buades, T.H. Brannagan III, W.J. Litchy, C. Whelan, B.M. Drachman, D. Adams, S.B. Heitner, I. Conceição, H.H. Schmidt, G. Vita, J.M. Campistol, J. Gamez, P.D. Gorevic, E. Gane, A.M. Shah, S.D. Solomon, B.P. Monia, S.G. Hughes, T.J. Kwoh, B.W. McEvoy, S.W. Jung, B.F. Baker, E.J. Ackermann, M.A. Gertz, and T. Coelho

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 13, 2018

VOL. 379 NO. 11

## Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

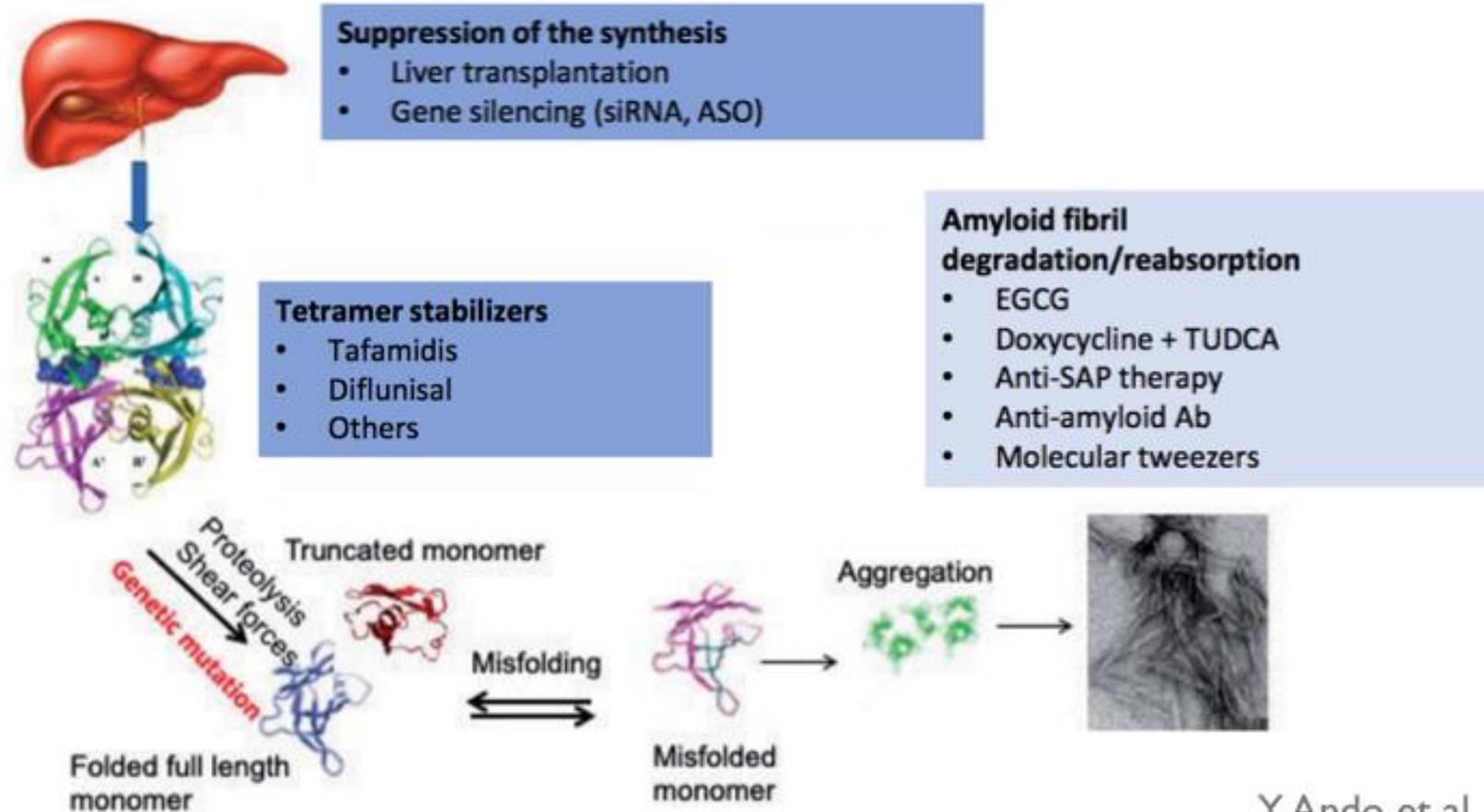
Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balarama Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D., Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D., Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D., Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, 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\*

ORIGINAL ARTICLE

## Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis

M.D. Benson, M. Waddington-Cruz, J.L. Berk, M. Polydefkis, P.J. Dyck, A.K. Wang, V. Planté-Bordeneuve, F.A. Barroso, G. Merlini, L. Obici, M. Scheinberg, T.H. Brannagan III, W.J. Litchy, C. Whelan, B.M. Drachman, D. Adams, S.B. Heitner, I. Conceição, H.H. Schmidt, G. Vita, J.M. Campistol, J. Gamez, P.D. Gorevic, E. Gane, A.M. Shah, S.D. Solomon, B.P. Monia, S.G. Hughes, T.J. Kwoh, B.W. McEvoy, S.W. Jung, B.F. Baker, E.J. Ackermann, M.A. Gertz, and T. Coelho

# Meccanismi molecolari e terapie bersaglio nell'ATTRv



Y.Ando et al., Amyloid 2022

# Tafamidis

Molecola sintetica di piccole dimensioni sviluppata con lo scopo di stabilizzare il tetramero di TTR attraverso il legame competitivo nel sito della tiroxina.

## Clinical trial for ATTRv polyneuropathy

<b>Study Fx-005<sup>1</sup></b>
18-month, double-blind, placebo-controlled study
Pivotal efficacy study of tafamidis in 128 V30M patients with TTR-FAP
44 Placebo/ 47 tafamidis completed

### Norfolk QoL

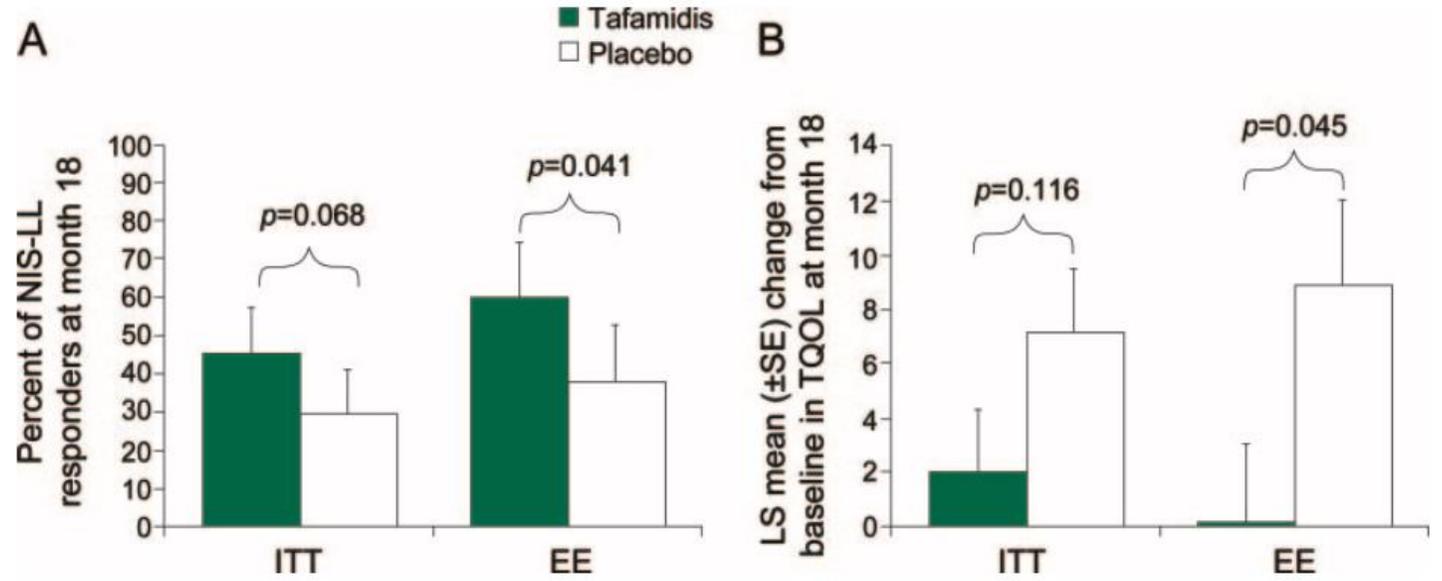
**NIS-LL**  
(88 points)

Sensation (16)

Reflexes (8)

Motor strength/  
weakness  
(64)

Popolazione ITT non raggiunge gli end-point primari (NIS-LL, Norfolk QoL)



Coelho et al., Neurology 2012

# Tafamidis

Approvazione in Europa 2012:

- adulti con polineuropatia sintomatica in stadio I (deambulazione senza ausili)
- qualsiasi mutazione TTR

Dosaggio raccomandato: 20 mg/die, orale

Il medicinale è stato autorizzato da EMA in “circostanze eccezionali”,  
come primo farmaco orfano per il trattamento di una patologia rara.

Il farmaco non è stato approvato da FDA.



# Tafamidis

## Real life - Sopravvivenza

### Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy

Teresa Coelho, MD,\* Mónica Inês, MSc,\* Isabel Conceição, MD, Marta Soares, MSc, PhD,  
Mamede de Carvalho, MD, PhD, and João Costa, MD, PhD

3160 soggetti  
1771 non trattati  
957 trapianto fegato (LTx)  
432 tafamidis

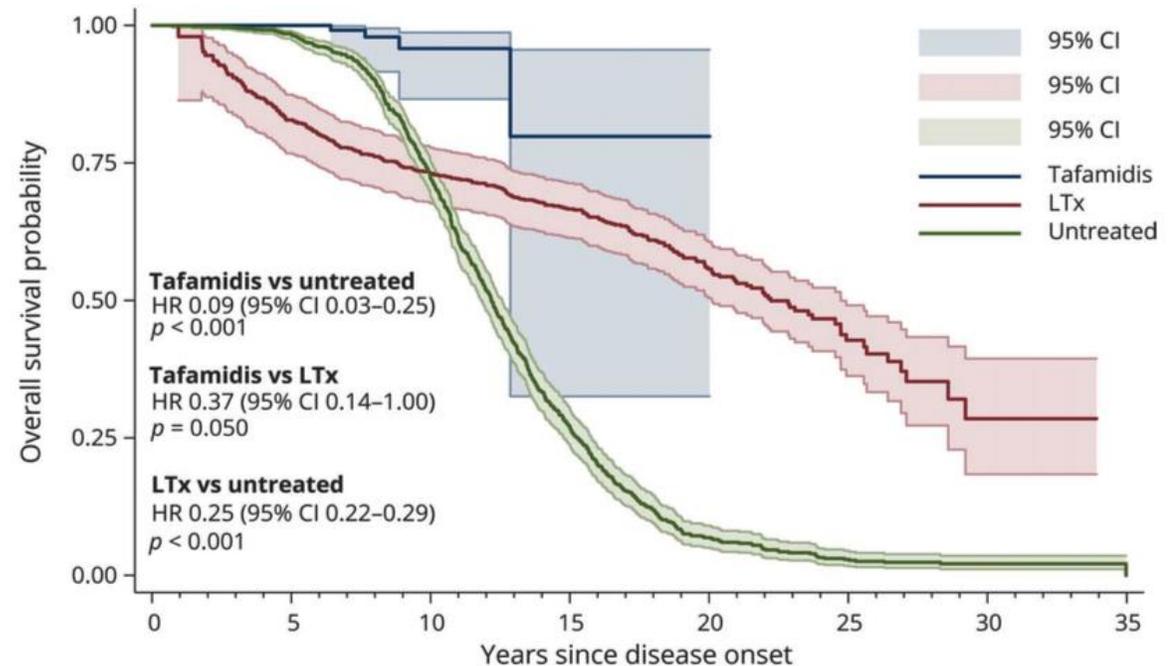
1853 decessi (58%)

#### Sopravvivenza a 10 anni

72% non trattati  
73% trapianto fegato (LTx)  
96% tafamidis

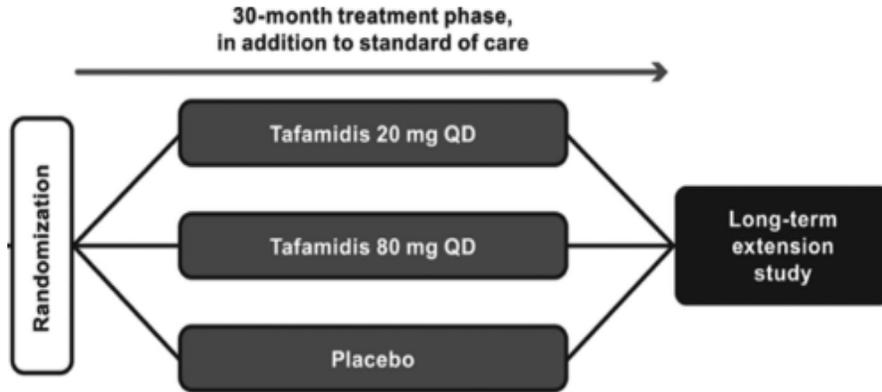
#### Conclusion

LTx and tafamidis convey substantial survival benefits, but TTR-FAP mortality remains higher than in the general population. These results strongly reinforce the importance of timely diagnosis and earlier treatment, boosting the pursuit for an increased life expectancy.



# Tafamidis

## ATTR-ACT cardiomyopathy



Criteria di inclusione:

Cardiomiopatia con spessore parete V sn > 12 mm  
6 minute walking test > 100 m  
NT-proBNP > 600

Outcome:

mortalità  
tasso ospedalizzazione associato a eventi CV

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 13, 2018

VOL. 379 NO. 11

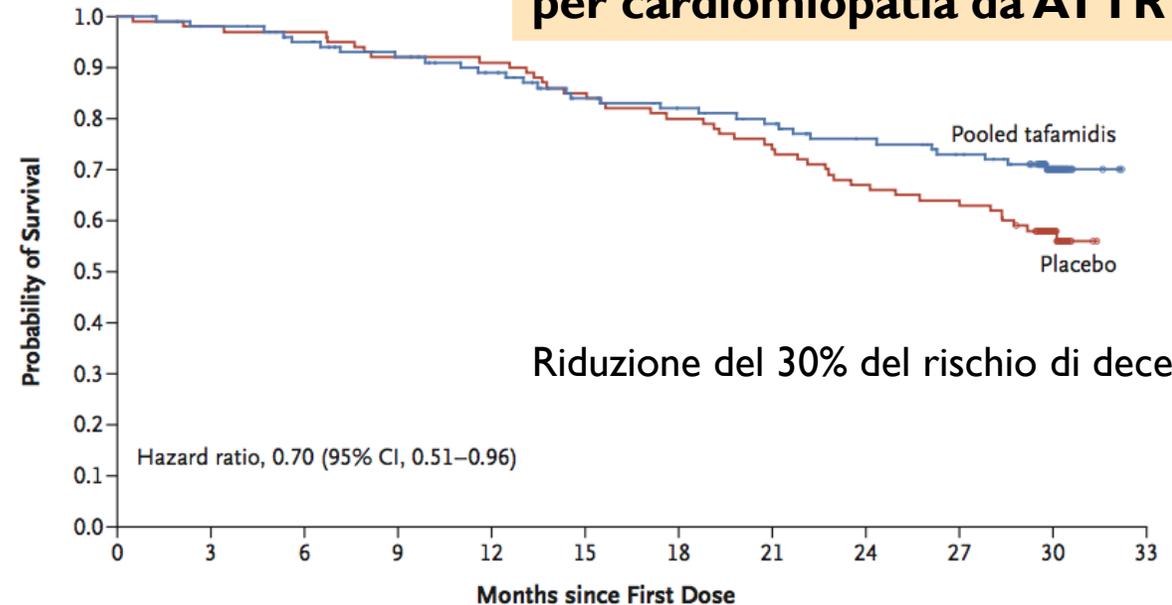
### Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balarama 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\*

441 pazienti  
età media: 75 anni  
76% ATTRwt

**Approvato da EMA nel 2109 per cardiomiopatia da ATTR**

All-Cause Mortality

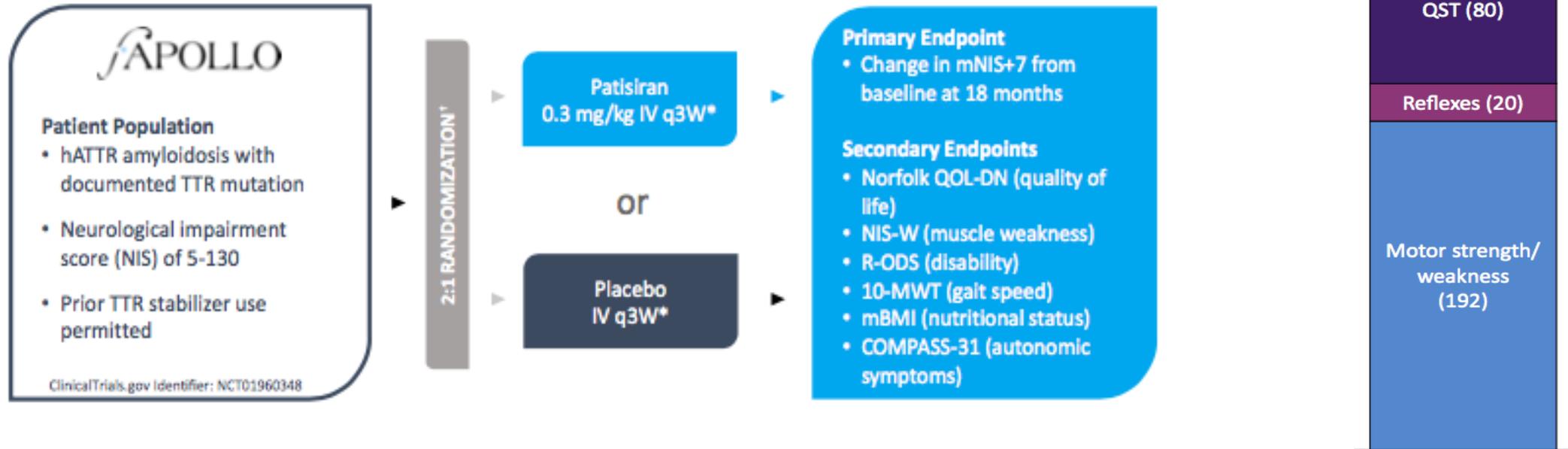


Riduzione del 30% del rischio di decesso

# Patisiran

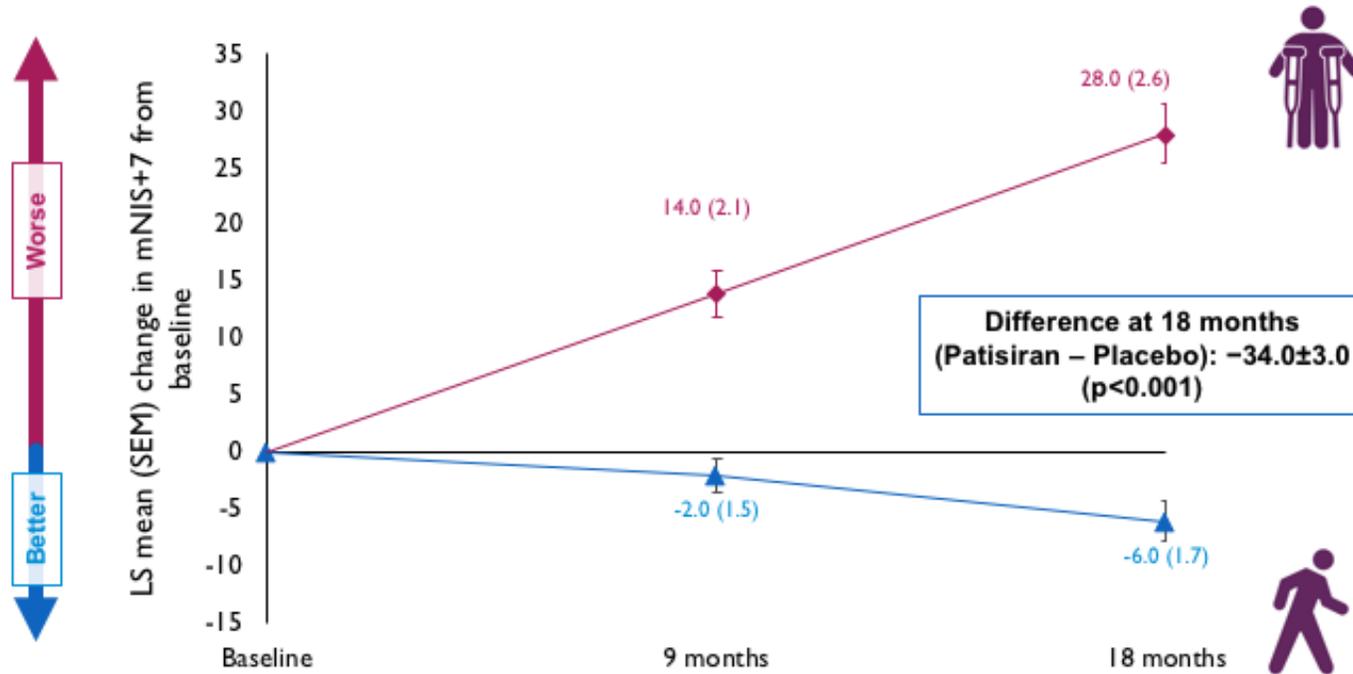
Small interference RNA (siRNA) che si lega ad una sequenza 3' terminale del mRNA codificante la TTR e ne induce la degradazione, con conseguente riduzione della sintesi di TTR.

## Patisiran Phase 3 APOLLO Study Design



# Patisiran

## APOLLO Results: change in mNIS+7



## Safety data

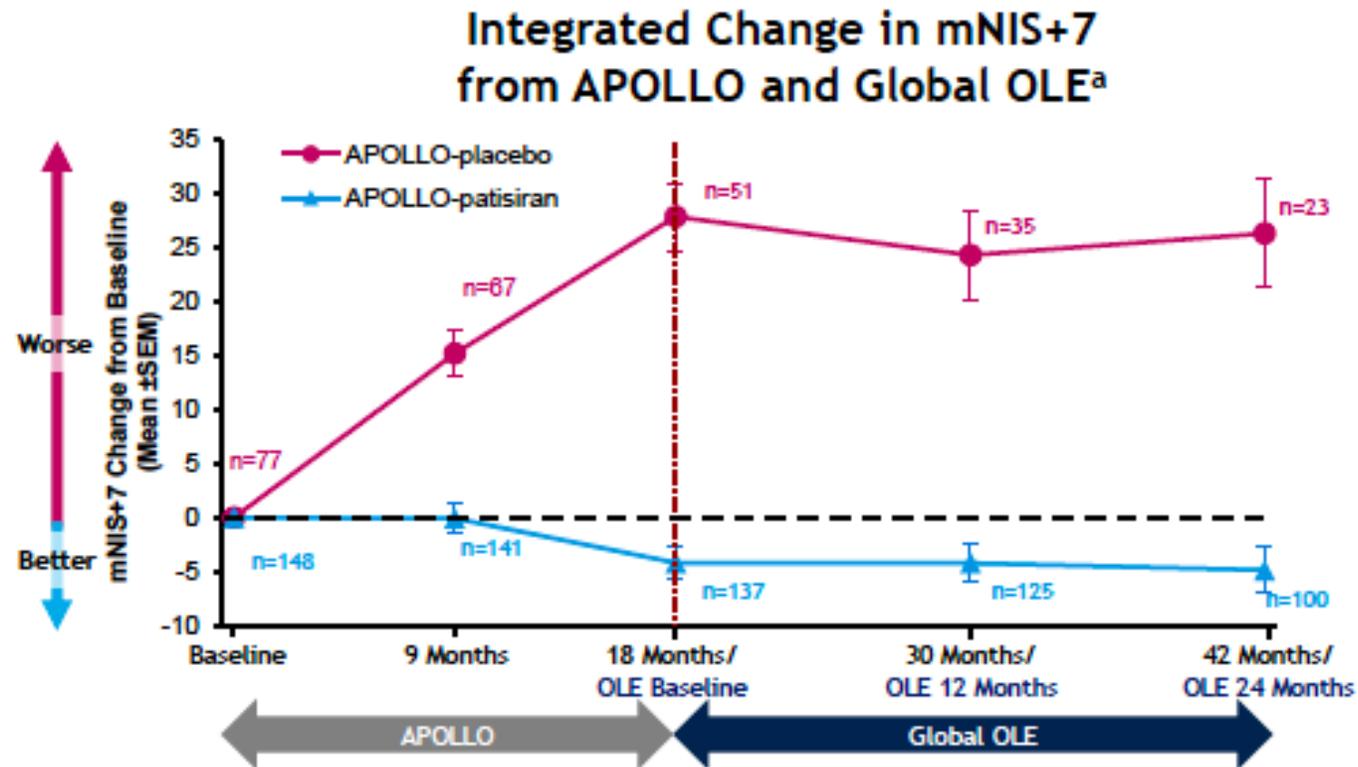
- In APOLLO, patisiran was considered to be generally well tolerated with a **similar rate of AEs to the placebo group** and with a lower rate of discontinuation due to AEs
- **No deaths were considered treatment related**
- No clinically relevant changes in laboratory values related to patisiran were observed during the study

ma reazioni correlate all'infusione IRR !!

**56.1%** of patients in the **patisiran** group demonstrated improvement in mNIS+7 compared to **3.9%** of patients on **placebo**  
(odds ratio: 39.9;  $p = 1.82 \times 10^{-15}$ ; improvement defined as  $< 0$  point increase from baseline to 18 months)

# Patisiran

Longest experience - Global OLE



## Safety data

- In APOLLO, patisiran was considered to be generally well tolerated with a **similar rate of AEs to the placebo group** and with a lower rate of discontinuation due to AEs
- **No deaths were considered treatment related**
- No clinically relevant changes in laboratory values related to patisiran were observed during the study

ma reazioni correlate all'infusione IRR !!

# Patisiran

Approvazione in Europa 2018:

- adulti con polineuropatia sintomatica in stadio I e II
- qualsiasi mutazione TTR

Dosaggio raccomandato:

0,3 mg/kg ogni 3 settimane, endovena

- + corticosteroidi (desametasone 10 mg, ev)
- paracetamolo 500 mg
- anti-H1 (clorfenamina 10 mg, ev)
- anti-H2 (famotidina 20 mg, ev)

+ integrazione di vitamina A 2500 UI/die.

Qualora si verifichi una IRR, si può considerare di rallentare o interrompere l'infusione e avviare un trattamento (ad es. corticosteroidi o altro trattamento sintomatico), se clinicamente indicato.

Può essere preso in considerazione un eventuale ripristino dell'infusione a una velocità minore dopo la risoluzione dei sintomi.

L'infusione di Patisiran deve essere interrotta in caso di IRR serie o che mettono in pericolo la vita.



# Patisiran

## APOLLO cardiac subpopulation

Spessore parete Ventricolo sn > 13 mm  
No storia di ipertensione, valvulopatia aortica

Criteri esclusione: NYHA III o IV

### Endpoint:

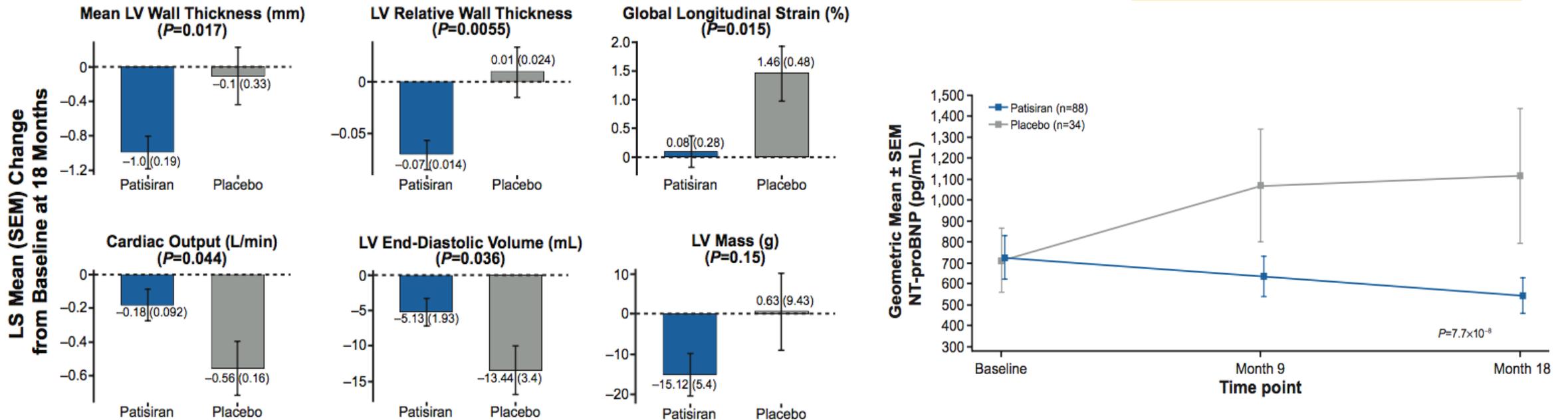
- spessore parete Vsn
- tensione longitudinale
- NT-proBNP
- ospedalizzazione, mortalità

**APOLLO-B** *\_on going\_*

**ATTRv + ATTRwt**  
**6-MWT at 12 months**

3 Agosto 2022

Raggiungimento end-point



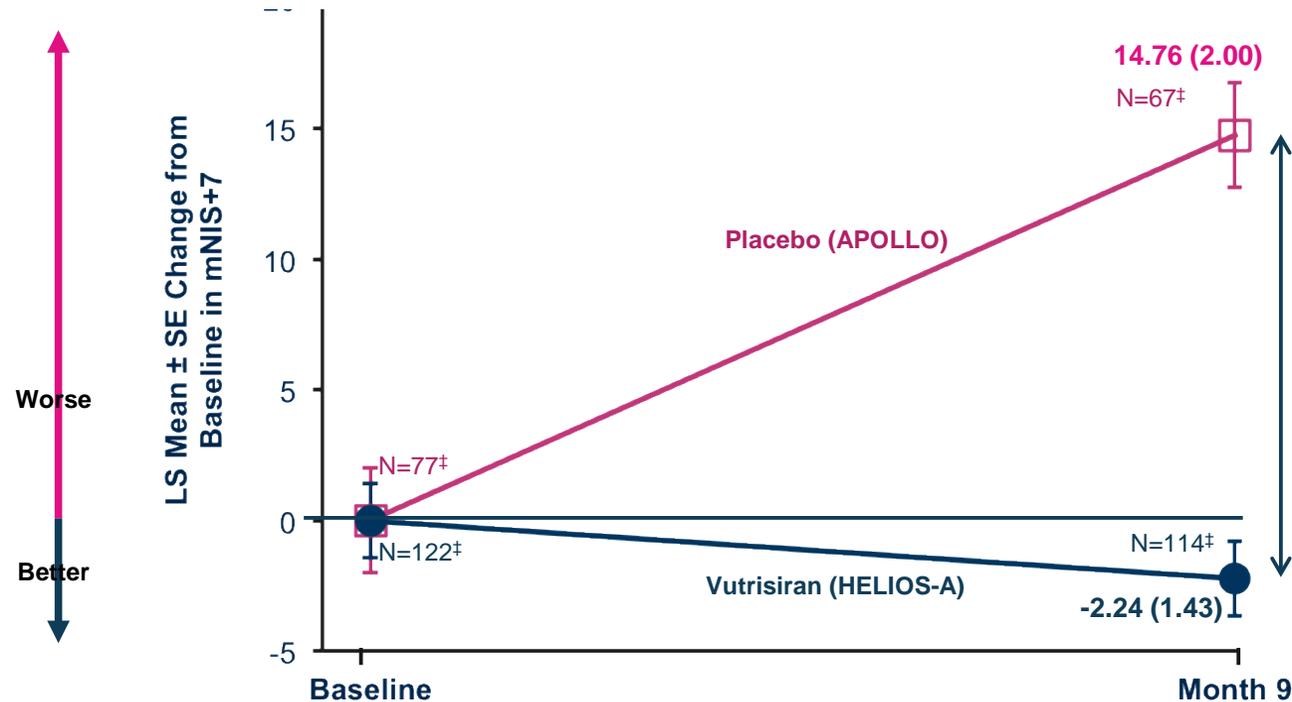
# Vutrisiran

Approvato da EMA luglio 2022

Small interference RNA (siRNA) che si lega ad una sequenza 3' terminale del mRNA codificante la TTR e ne induce la degradazione, con conseguente riduzione della sintesi di TTR.

## HELIOS-A Results: change in mNIS+ 7

## Safety data



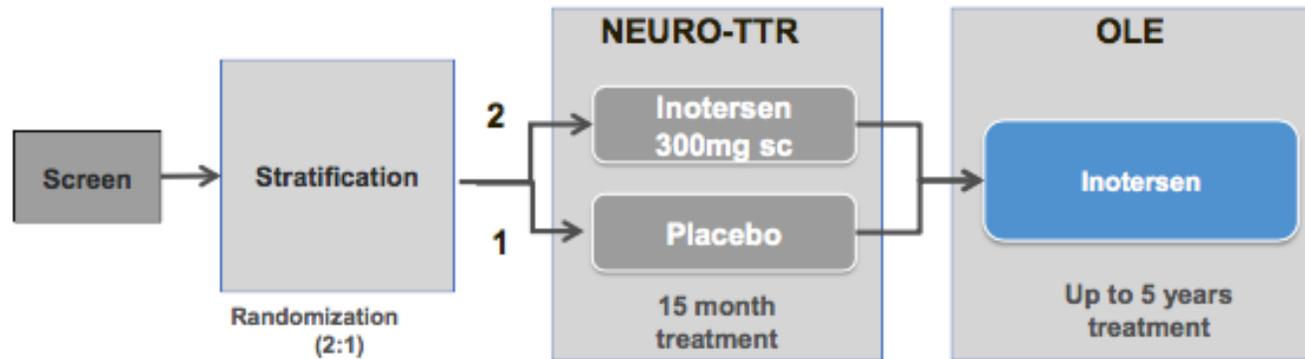
### The majority of AEs were mild or moderate in severity

- No drug-related discontinuations or deaths
- Two study discontinuations (1.6%) due to AEs in the vutrisiran arm by Month 9, both due to deaths, neither of which was considered related to study drug
  - One death due to COVID-19 pneumonia and the other due to iliac artery occlusion
- Two SAEs deemed related to vutrisiran by investigators:
  - Dyslipidemia and urinary tract infection
- AEs ≥10% in vutrisiran group included diarrhea, pain in extremity, fall, and urinary tract infections
  - Each of these events occurred at a similar or lower rate compared with the external placebo group
- Injection site reactions were reported in five patients (4.1%) receiving vutrisiran
  - All were mild and transient

25 mg ogni 3 mesi, sottocute

# Inotersen

Oligonucleotide antisense (ASO) che si lega al mRNA causandone la degradazione, con conseguente riduzione della sintesi epatica di TTR

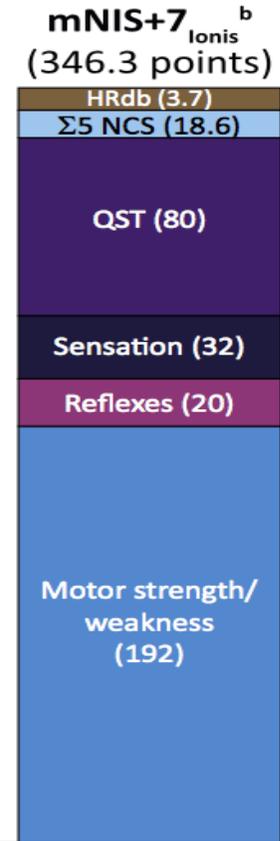


• Stratification:

- Stage 1 vs. Stage 2
- V30M TTR mutation vs. non-V30M TTR mutation
- Previous treatment with either tafamidis or diflunisal vs. no known previous treatment

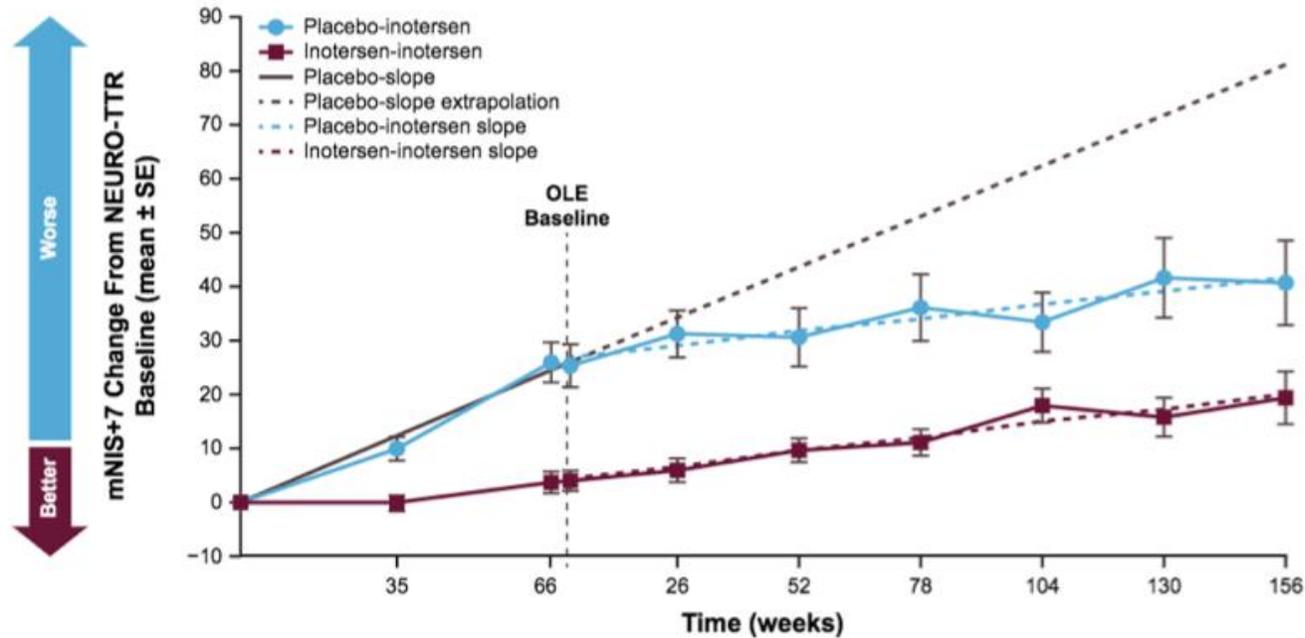
• Primary endpoints:

- Modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)
- Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN)



# Inotersen

## NEURO-TTR Results



## Safety data

Event	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Any serious adverse event	13 (22)	36 (32)
Event related to trial regimen†	1 (2)	8 (7)
Glomerulonephritis	0	3 (3)‡
Thrombocytopenia	0	2 (2)
Deep-vein thrombosis	1 (2)	1 (<1)
Intracranial hemorrhage	0	1 (<1)§
Tubulointerstitial nephritis	0	1 (<1)¶
Pulmonary embolism	0	1 (<1)
Embolic stroke	0	1 (<1)
Myelopathy	0	1 (<1)
Death	0	5 (4)

Tasso di sospensione 50% per piastrinopenia

36% of the patients in the inotersen group had an improvement (no increase from baseline) in the mNIS+7

# Inotersen

## Monitoraggio

- **conta piastrinica** ogni 2 settimane
- **funzionalità renale** ogni 3 mesi
- **funzionalità epatica** a 4 mesi dall'inizio e poi annuale

Inotersen è associato a riduzioni della conta piastrinica, che possono provocare una trombocitopenia. Il dosaggio deve essere modificato in base ai valori di laboratorio

PLT count (x 10 <sup>9</sup> /L)	Monitoring Frequency	Dosing
≥100	Ogni 2 settimane	Continua a dosi settimanali
≥75 to <100	Ogni 1 settimana	Ridurre a 284 mg ogni 2 settimane
<75	2 volte a settimana fino a 3 valori successivi > 75	Sospendere fino a 3 valori successivi > 100. Alla reiniziazione del trattamento, somministrare 284 mg ogni 2 settimane.
<25	2 volte a settimana fino a 3 valori successivi > 75	Interrompere il trattamento. Corticosteroidi raccomandati

# Inotersen

Approvazione in Europa 2018:

- adulti con polineuropatia sintomatica in stadio I e II
- qualsiasi mutazione TTR

Dosaggio raccomandato:

284 mg I/week, sottocute

+ integrazione di vitamina A 3000 UI/die.

## Controindicazioni al trattamento:

- Conta piastrinica pre-trattamento  $< 100.000 \mu\text{l}$
- Velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)  $< 45 \text{ mL/min} \cdot 1,73\text{m}^2$
- Insufficienza epatica severa



# Terapie nell'ATTRv

## TAFAMIDIS

POLINEUROPATIA stadio I

SOMMINISTRAZIONE ORALE

OTTIMO PROFILO SICUREZZA

CARDIOMIOPATIA (61mg)



## PATISIRAN

POLINEUROPATIA stadio I e II

ENDOVENOSA in ospedale

REAZIONI RELATE INFUSIONE

CARDIOMIOPATIA on going



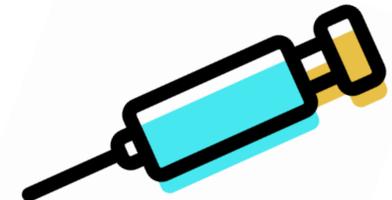
## INOTERSEN

POLINEUROPATIA stadio I e II

SOTTOCUTE

EFFETTI COLLATERALI

ESAMI EMATICI PERIODICI



---

*GRAZIE PER L'ATTENZIONE*

