



HELIOS-A: Étude du Vutrisiran chez des patients atteints d'ATTRh

David Adams¹, Ivailo L Tournev^{2,3}, Mark S Taylor⁴, Teresa Coelho⁵, Violaine Planté-Bordeneuve⁶, John L Berk⁷, Alejandra González-Duarte⁸, Julian D Gillmore⁹, Soon-Chai Low¹⁰, Yoshiki Sekijima¹¹, Laura Obiciz¹², Chongshu Chen¹³, Prajakta Badri¹³, Seth Arum¹³, John Vest¹³, Michael Polydefkis¹⁴

¹Neurology Department, APHP, CHU Bicêtre, INSERM U1195, Université Paris-Saclay, ²Clinic of Nervous Diseases, University Hospital Aleksandrovska, Department of Neurology, Medical University – Sofia, ³Department of Cognitive Sciences, New Bulgarian University, ⁴Department of Clinical Immunology and Allergy, Westmead Hospital and Westmead Clinical School, University of Sydney, ⁵Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, ⁶Neurology – Amyloid network, CHU Henri Mondor – Assistance Publique Hôpitaux de Paris, ⁷Boston Medical Center, ⁸Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ⁹National Amyloidosis Centre, University College London, Royal Free Hospital, ¹⁰Division of Neurology, Department of Medicine, University of Malaya, ¹¹Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, ¹²Amyloidosis Research and Treatment Centre, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, ¹³Alnylam Pharmaceuticals, ¹⁴Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine

January 21–22, 2022 || 26th édition of the Journées de la Société Francophone du Nerf Périphérique (SFNP)

Obligation de déclaration d'intérêt – David Adams

Fonction	Compagnie
Consultant	Alnylam Pharmaceuticals
Comité Consultatif/Comité de surveillance de la sécurité des données	Pfizer

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Contexte et Objectifs

Amyloïdose héréditaire à transthyréline (ATTRh), aussi appelée Amyloïdose ATTRv

- Une maladie rare, sous-diagnostiquée, héréditaire, à progression rapide, handicapante, et mortelle
- Le gène *TTR* muté conduit à une protéine altérée entraînant une accumulation de dépôts amyloïdes sur de multiples organes et tissus¹⁻⁴
- La majorité des individus développe un phénotype mixte de polyneuropathie et de cardiomyopathie^{5,6}

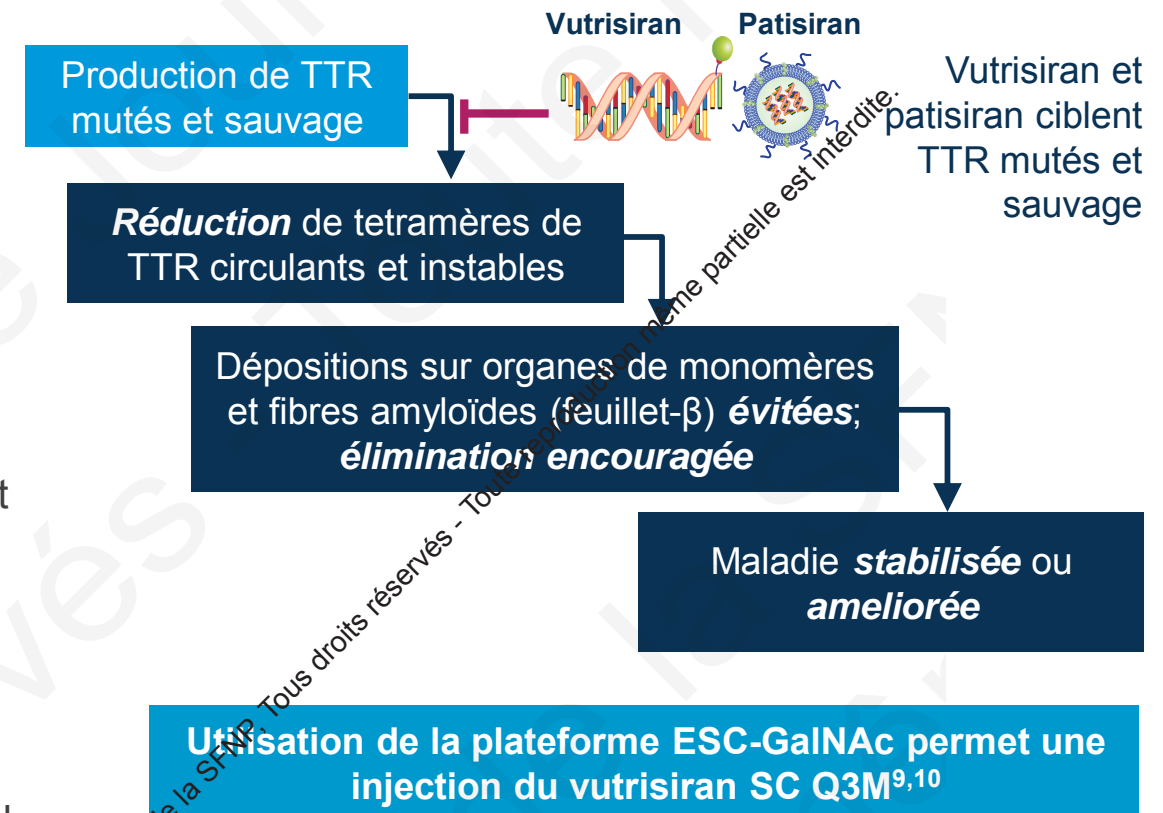
Vutrisiran

- En cours d'investigation, cet ARNi est administré en sous-cutané et cible la production hépatique de TTR mutés et sauvage pour le traitement de l'amyloïdose^{7,8}

Patisiran

- ARNi thérapeutique administré par voie intraveineuse, ce médicament est approuvé pour le traitement de la polyneuropathie de l'amyloïdose ATTRh conformément à la phase 3 placebo-control de l'essai clinique APOLLO⁹⁻¹²

Hypothèse Thérapeutique



ATTR, transthyretin-mediated; ESC, enhanced stabilization chemistry; GalNAc, N-acetylgalactosamine; ATTRh, Amyloïdose héréditaire à transthyréline; Q3M, tous les 3 mois; ARNi, acide ribonucléique interférent; SC, sous-cutané; TTR, transthyretin (transthyréline).

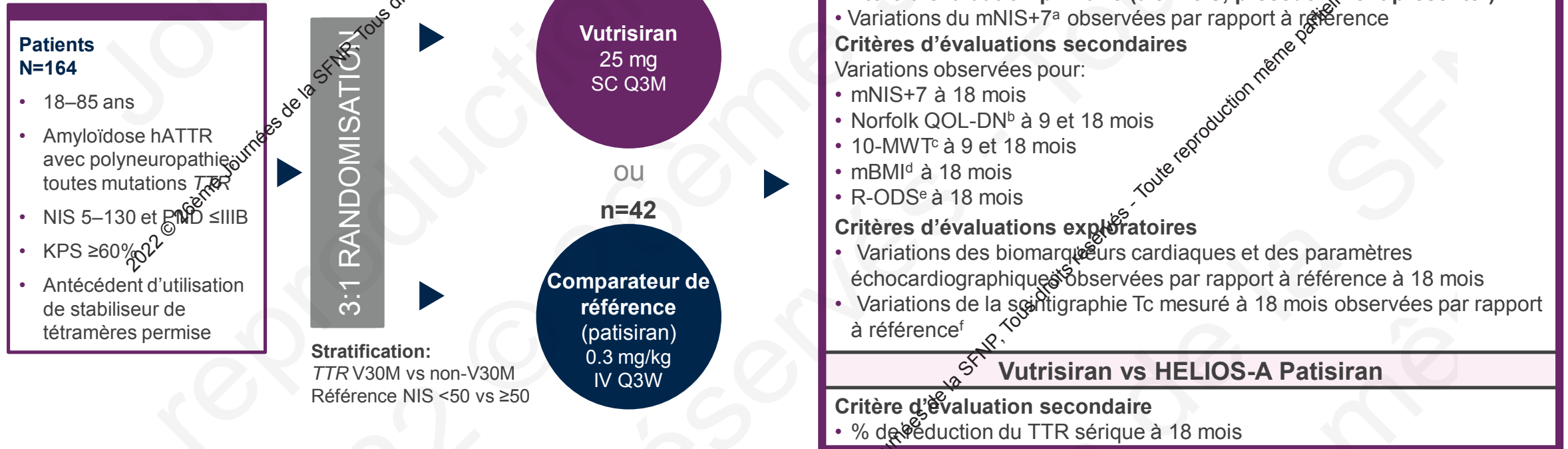
1. Hanna M. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:50–57; 2. Hawkins PN et al. *Ann Med* 2015;47:625–638; 3. Damy T et al. *J Cardiovasc Transl Res* 2015;8:117–127; 4. Mohty D et al. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:528–540; 5. Rapezzi C et al. *Eur Heart J* 2013;34:520–528; 6. Coelho T et al. *Curr Med Res Opin* 2013;29:63–76; 7. Habtemariam BA et al. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:372–382; 8. Nair JK et al. *J Am Chem Soc* 2014;136:16958–16961; 9. Alnylam Pharmaceuticals. US prescribing information: ONPATTRO® (patisiran) lipid complex injection, for intravenous use. February 2020; 10. Adams D et al. *N Engl J Med* 2018;379:11–21; 11. APOLLO: NCT01960348; 12. Alnylam France, Résumé des caractéristiques du produit ONPATTRO® (patisiran).

Étude du Vutrisiran Phase 3 HELIOS-A chez des patients atteints de polyneuropathie amylose héréditaire médiée par la transthyrétine



Résultats du mois 18

- Comme indiqué précédemment, le critère d'évaluation principal de la variation par rapport à la valeur initiale de mNIS+7 au mois 9 a été atteint¹



^aHaut score de mNIS+7 correspond à un trouble neuropathique important (intervalle, 0 à 304). ^bHaut score de Norfolk QOL-DN correspond à une dégradation de la qualité de vie (intervalle, -4 to 136). ^c10-MWT speed (m/s) = 10 mètres/moyenne de temps (secondes) pour la réalisation de deux évaluations à chaque visite, 0 correspondant à l'incapacité d'un patient à marcher; une faible vitesse indique une aggravation des fonctions mobiles. ^dFaible score de mBMI (poids [en kg/m²] x sérum albumine [en g/L]) indique un état nutritionnel dégradé. ^eFaible score de R-ODS indique un handicap plus important (intervalle, 0 to 48). ^fScintigraphie Tc réalisée seulement sur certains sites. 10-MWT, 10-meter walk test (test de marche de 10 mètres); ATTRh, Amyloïdose héréditaire à transthyrétine; IV, intraveineux; KPS, score de Karnofsky; mBMI, indice de masse corporelle modifié; mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS, Neuropathy Impairment Score; Norfolk QOL-DN, Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; PND, polyneuropathy disability; Q3M, tous les 3 mois; Q3W, toutes les 3 semaines; R-ODS, Rasch-built Overall Disability Scale; SC, sous-cutané; Tc, technetium; TTR, transthyretin (transthyrétine). 1. Adams D et al. Neurology 2021;96(15 Supplement):1234.

Caractéristiques Démographiques et Pathologiques

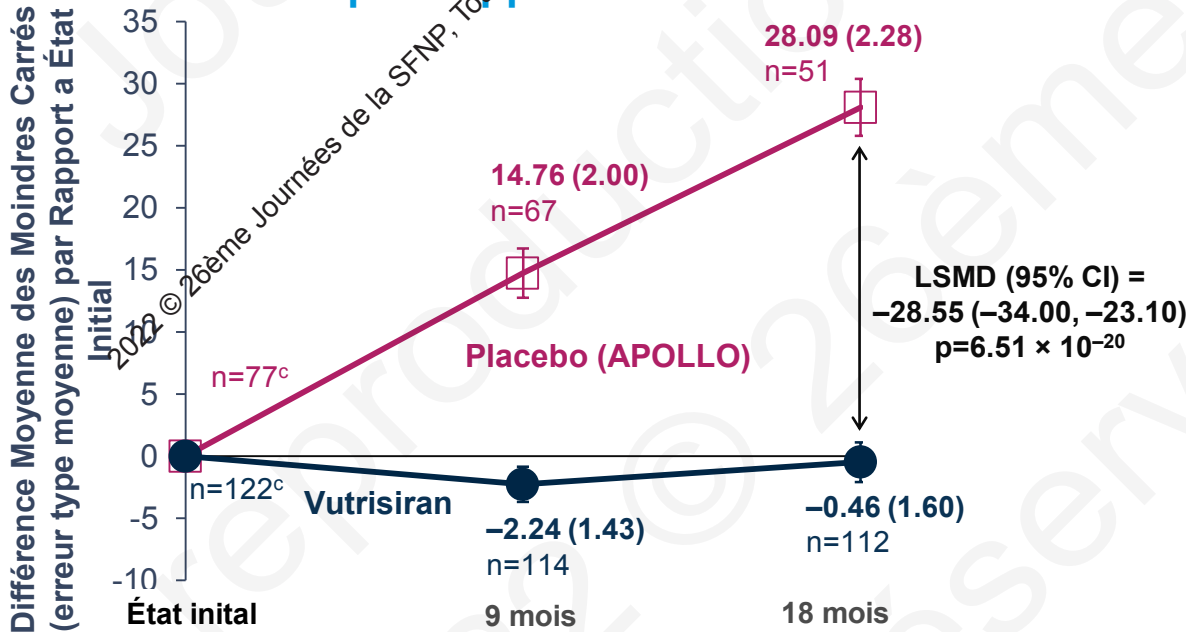
Caractéristiques	APOLLO	HELIOS-A	
	Placebo n=77	Vutrisiran n=122	Patisiran n=42
Age (années), médiane (intervalle)	63 (34, 80)	60 (26, 85)	60 (31, 81)
Homme, n (%)	58 (75)	79 (65)	27 (64)
Génotype <i>TTR</i> , n (%)			
V30M	40 (52)	54 (44)	20 (48)
Non-V30M	37 (48)	68 (56)	22 (52)
NIS, moyenne (intervalle)	57 (7, 126)	43 (5, 127)	43 (6, 116)
Antécédent d'utilisation de stabiliseur de tétramères, n (%)	41 (53.2)	75 (61.5)	33 (78.6)
Score PND, ^a n (%)			
I: marche maintenue, troubles sensoriels	20 (26)	44 (36)	15 (36)
II: mobilité réduite mais peut marcher sans canne ou béquille	23 (30)	50 (41)	17 (40)
IIIA: marche avec une canne ou béquille	22 (29)	16 (13)	7 (17)
IIIB: marche avec deux cannes ou béquilles	11 (14)	12 (10)	3 (7)
Sous-population cardiaque, n (%) ^b	36 (47)	40 (33)	14 (33)

^aUn patient (1.3%) du groupe placebo externe présente un score PND de IV défini comme restreint à soit une chaise-roulante, soit alité (non représenté sur la diapositive). ^bLa sous-population cardiaque fut définie comme patients présentant des signes pré-existants d'atteinte amyloïde cardiaques (épaisseur de la paroi ventriculaire gauche ≥ 1.3 cm et absence de valvulopathie aortique ou d'antécédents d'hypertension). NIS, Neuropathy Impairment Score; PND, polyneuropathy disability; TTR, transthyretin (transthyrétine).

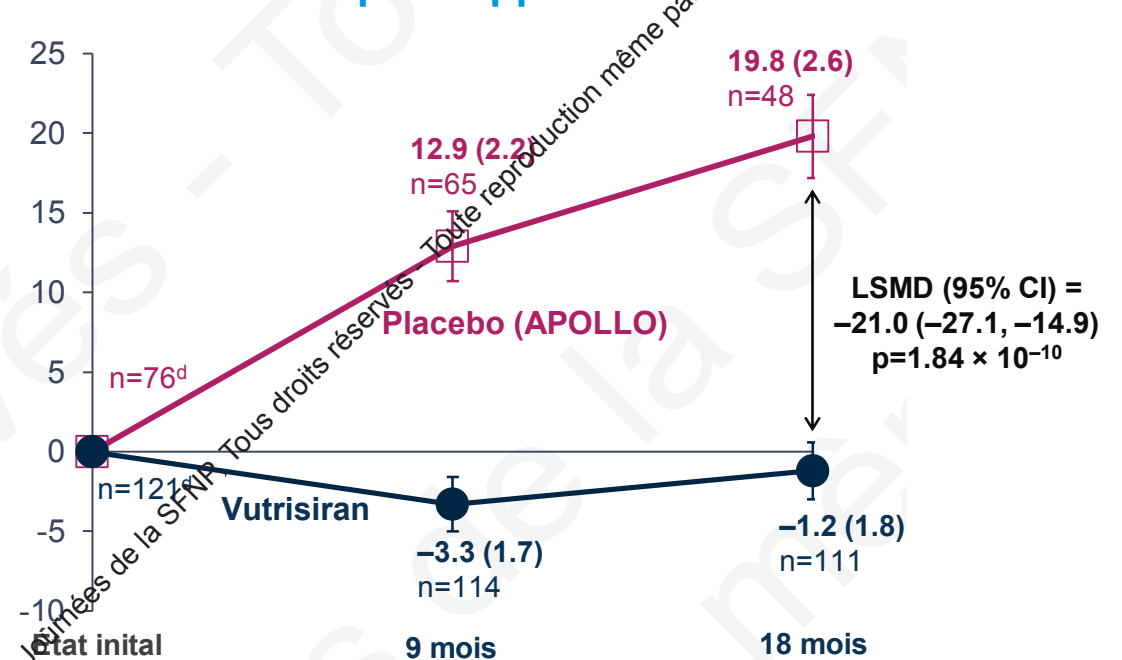
Amélioration Significative des troubles Neuropathiques et de la Qualité de Vie avec Vutrisiran vs Placebo Externe à 18 mois

- Amélioration dans tout les sous-groupes de patients pré-spécifiques, des constituants, et sous-domaines de mNIS+7 et Norfolk QOL-DN (données non présentées)
- Amélioration par rapport à état initial^a du mNIS+7 (48.3% [vutrisiran] vs 3.9% [placebo]) et Norfolk QOL-DN (56.8% vs 10.4%)
- Effets du traitement cohérent dans les groupes vutrisiran et patisiran de l'essai HELIOS-A (données non présentées)

mNIS+7 Différence Moyenne des Moindres Carrés par Rapport à État Initial^b

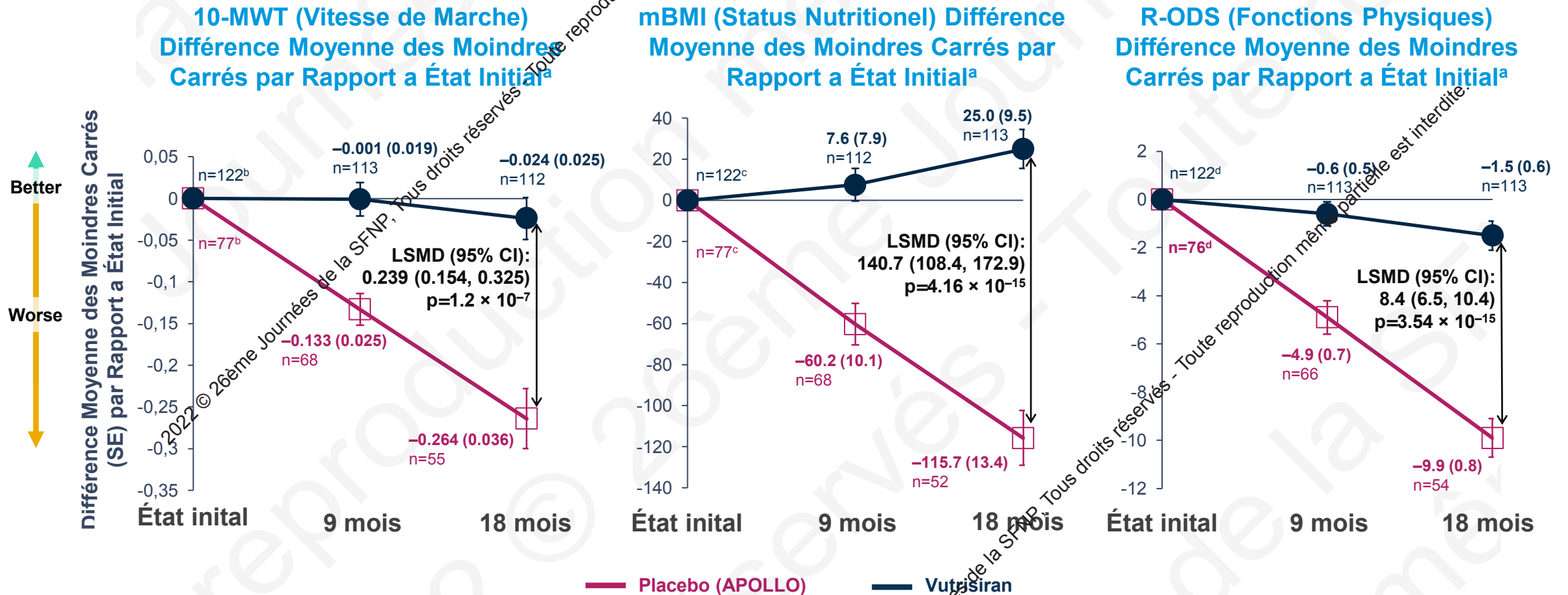


Norfolk QOL-DN Différence Moyenne des Moindres Carrés par Rapport à État Initial^b



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

Amélioration Significative des Critères d'Évaluations Secondaires avec Vutrisiran vs Placebo Externe

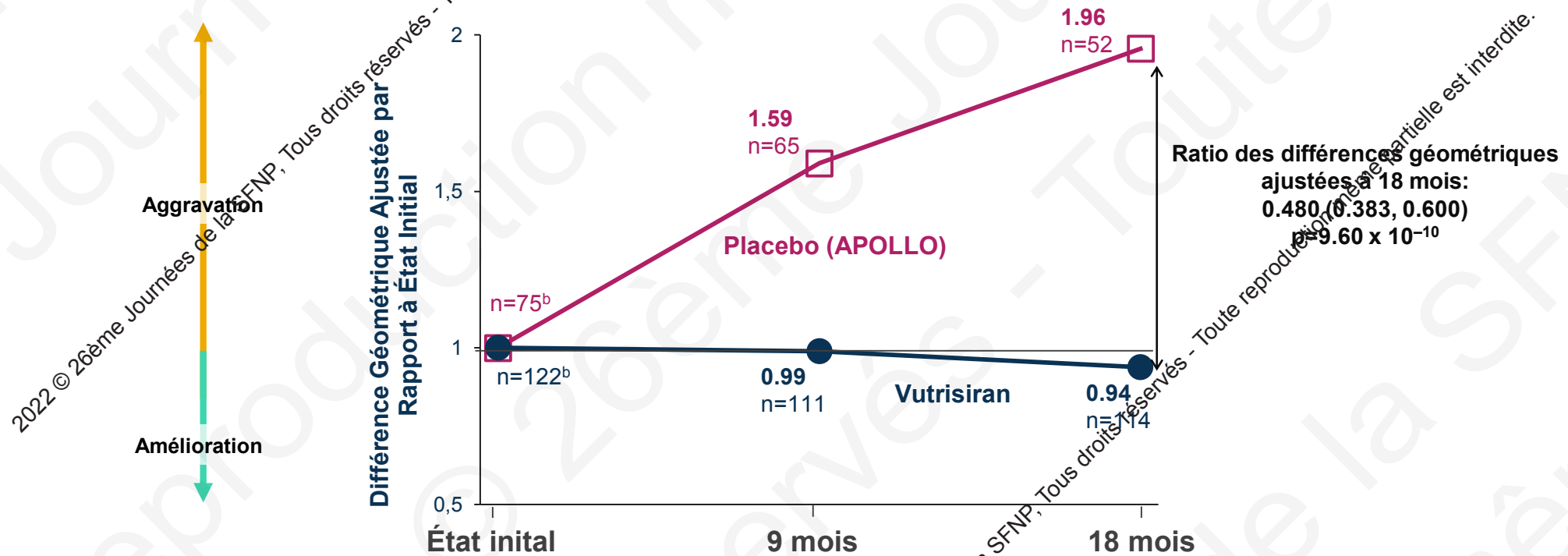


^aPopulation mITT (tout patients randomisés ayant reçu quelque dose de traitement étudié) pour tout temps. Valeur n correspond au nombre de patients évaluables à chaque temps étudié. ^bInitialement, la moyenne (±SD) des scores 10-MWT était de 1.006 (0.393) pour le groupe vutrisiran et de 0.790 (0.319) pour le groupe placebo externe. ^cInitialement, la moyenne (±SD) des scores mBMI était de 1057.4 (233.8) pour le groupe vutrisiran et de 989.9 (214.2) pour le groupe placebo externe. ^dInitialement, la moyenne (±SD) des scores 10-MWT était de 34.1 (11.0) pour le groupe vutrisiran et de 29.8 (10.8) pour le groupe placebo externe. Données graphiques pour les scores 10-MWT, mBMI, et R-ODS à 9 mois sont imputés à des données modèles issues d'ANCOVA/imputations multiples, et les données graphiques à 18 mois sont des données modèles MMRM.

10-MWT, 10-meter walk test (test de marche de 10 mètres); ANCOVA, analyse de covariance; LS, least squares (moindres carrés); LSMD, LS mean difference (différence moyenne); mBMI, modified body mass index (indice de masse corporelle modifié); mITT, modified intent-to-treat (destiné à être traité modifié); MMRM, modèle mixte de mesures répétées; R-ODS, Rasch-built Overall Disability Scale; SD, standard deviation (écart-type); SE, standard error (erreur type).

Amélioration du NT-ProBNP comme Critère d'Évaluation Exploratoire avec Vutrisiran vs Placebo Externe à 18 mois

Différence par rapport à état initial du NT-ProBNP (Population mITT)^a



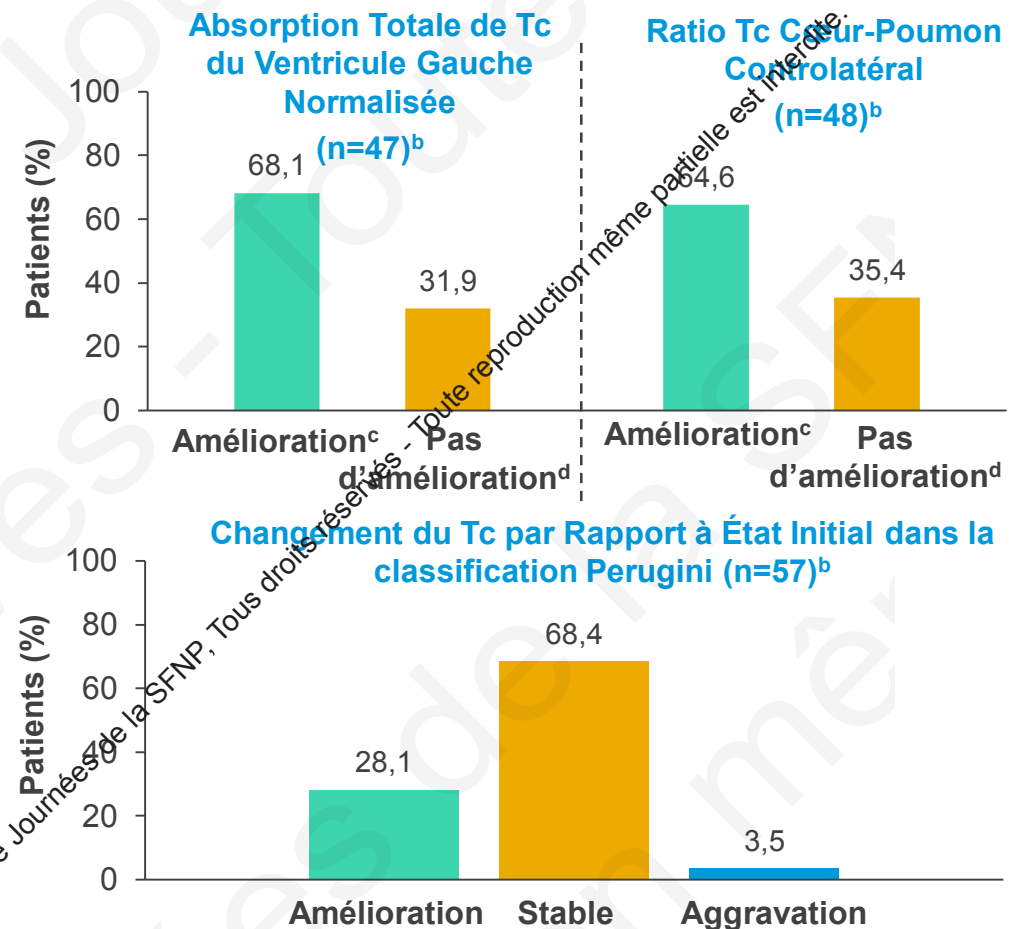
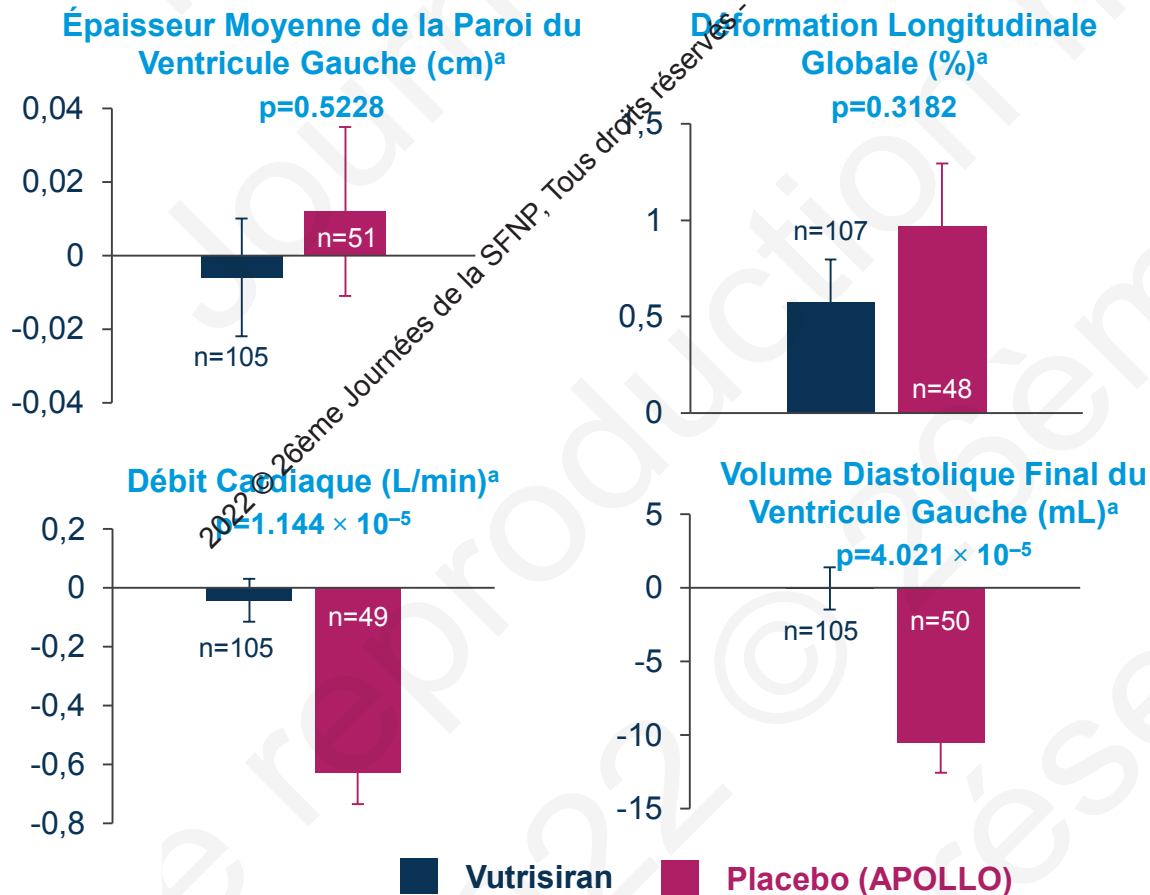
^aNT-proBNP est une évaluation du stress cardiaque, une valeur haute indiquant un haut niveau de stress cardiaque. ^bInitialement, la moyenne géométrique (SE) de NT-proBNP était de 273.0 (42.2) ng/L pour le groupe vutrisiran (n=122) et de 531.3 (86.7) ng/L pour le groupe placebo APOLLO (n=75). Le nombre de patients évaluables est indiqué pour chaque temps étudiés. Données graphiques pour les score NT-proBNP à 9 mois sont imputés à des données modèles issues d'ANCOVA/imputations multiples, et les données graphiques à 18 mois sont des données modèles MMRM.

ANCOVA, analyse de covariance; mITT, modified intent-to-treat (destiné à être traité modifié); MMRM, modèle mixte de mesures répétées; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SE, standard error (erreur type).

Évaluation de l'Amyloïdose Cardiaque avec Vutrisiran

- Les paramètres échographiques à 18 mois tendent vers une amélioration avec vutrisiran comparé au groupe placebo externe (critère d'évaluation exploratoire)

- La fixation du traceur ^{99m}Tc sur les amyloïdoses cardiaques à 18 mois comparée à l'état initial est réduite avec vutrisiran dans une cohorte planifiée (critère d'évaluation exploratoire)

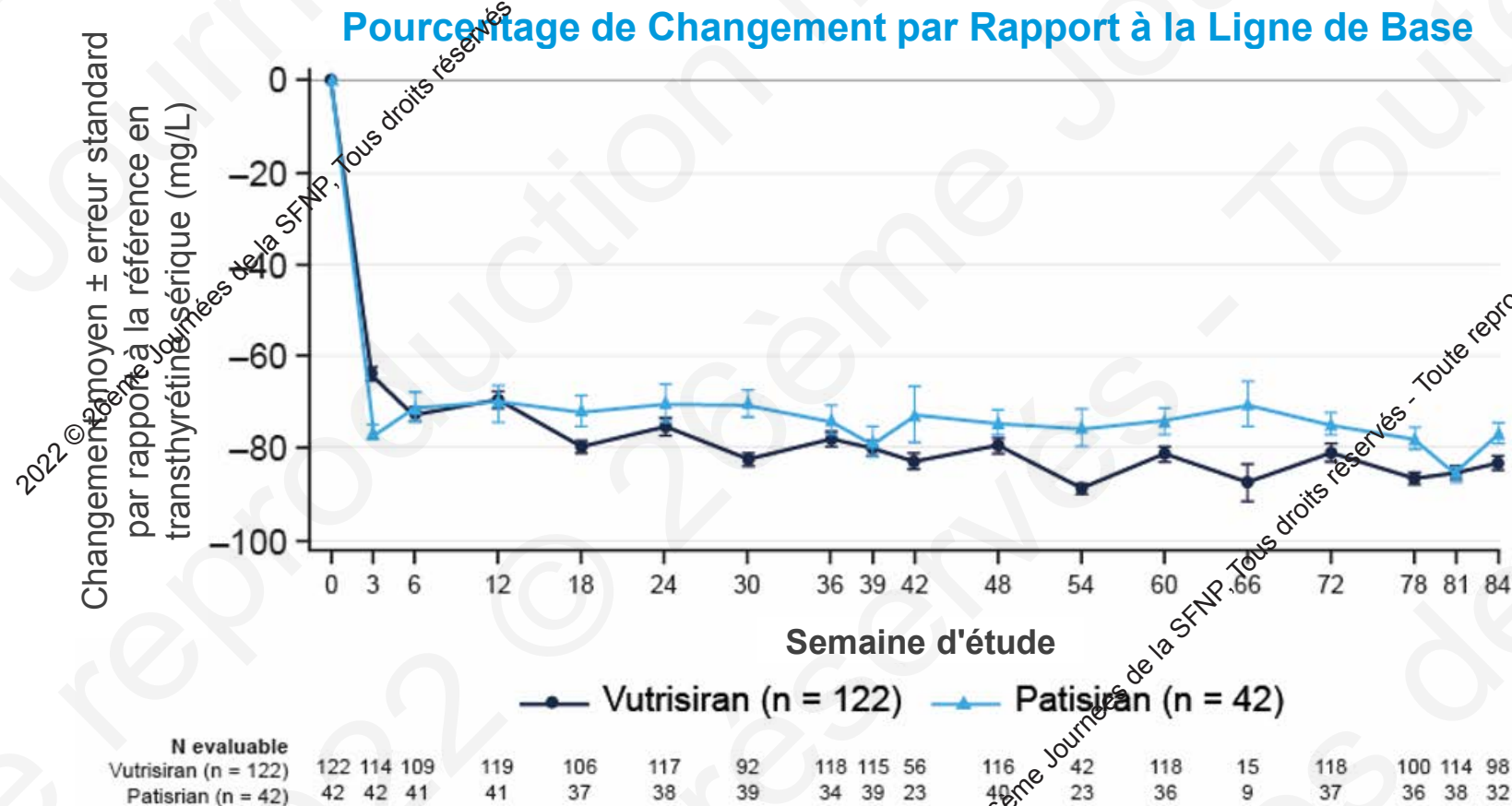


^amITT population. ^bPatients issus de la population mITT pour lesquels les données pertinentes à 18 mois étaient disponibles. ^cAmélioration: <0 augmentation par rapport à état initial.

^dPas d'amélioration: ≥0 augmentation par rapport à l'état initial. mITT, modified intent-to-treat (destiné à être traité modifié); SE, standard error (erreur type); Tc, technetium.

Réduction Rapide et Soutenue des Niveaux Sériques de TTR avec Vutrisiran

- Vutrisiran permet une réduction du TTR sérique à un état d'équilibre moyen par rapport à l'état de référence de 88% (SD:16%)
- La réduction de TTR avec vutrisiran n'était pas inférieure à celle observée pour le comparateur de référence patisiran (critère d'évaluation secondaire) sur 18 mois^a



^aTel qu'évalué par les taux sériques minimaux moyens de TTR.

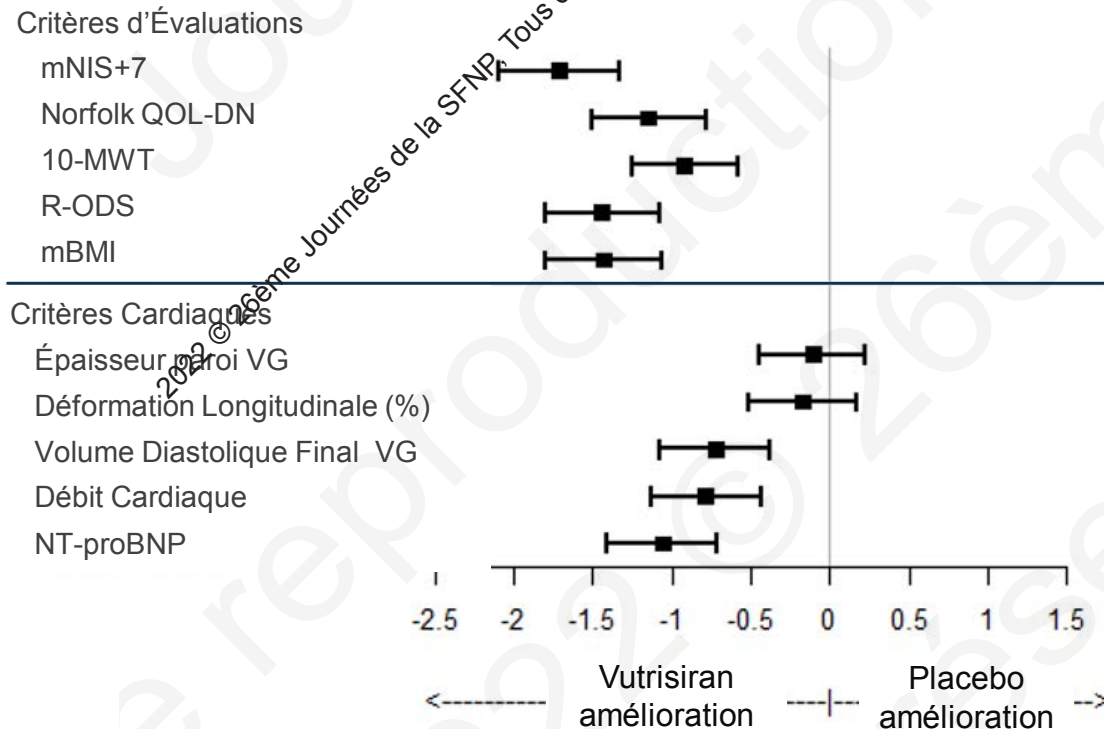
SD, standard deviation (écart-type); SE, standard error (erreur standard); TTR, transthyretin.

Les Résultats d'Efficacités obtenus à 18 mois avec Vutrisiran HELIOS-A sont cohérents avec Patisiran APOLLO

Les résultats sont cohérents avec une réduction similaire du TTR sérique observée avec Vutrisiran et Patisiran

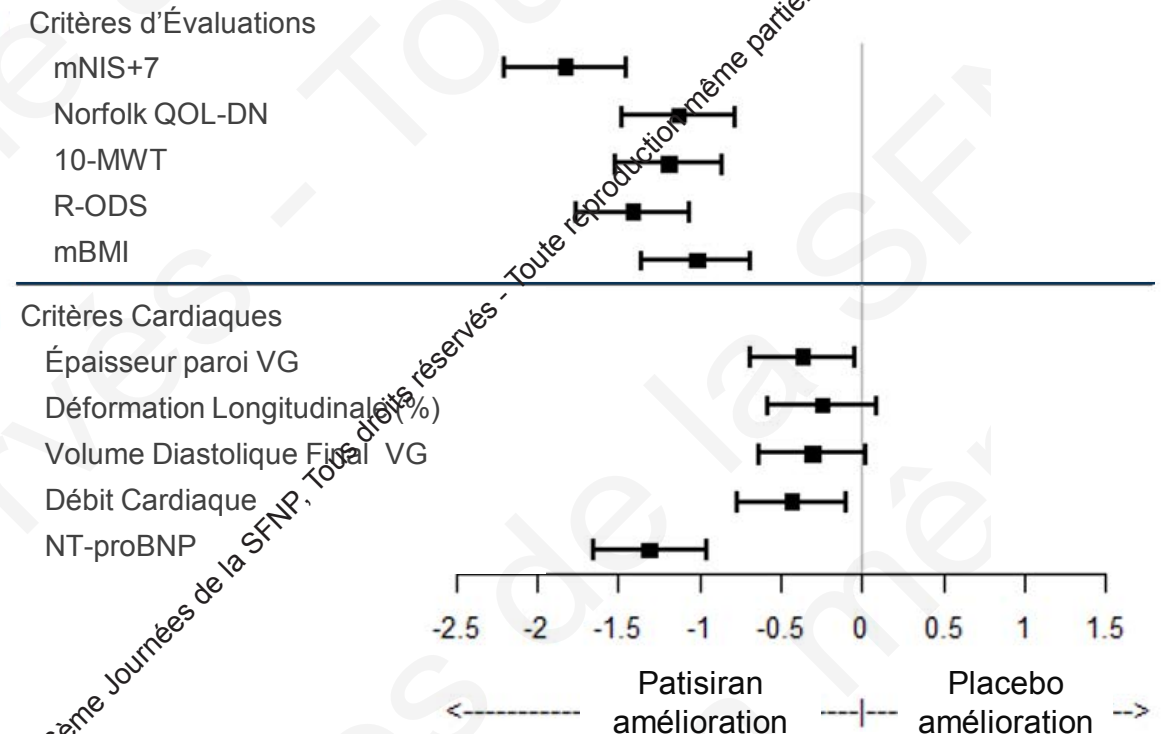
Efficacité du Vutrisiran^a vs Placebo

Taille d'effet normalisée de l'étude HELIOS-A



Efficacité du Patisiran^b vs Placebo

Taille d'effet normalisée de l'étude APOLLO



^aHELIOS-A mITT population. ^bAPOLLO mITT population.

10-MWT, 10-meter walk test (test de marche de 10 mètres); mBMI, modified body mass index (indice de masse corporelle modifiée); mITT, modified intent-to-treat (destiné à être traité modifié); mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS, Neuropathy Impairment Score; Norfolk QOL-DN, Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; R-ODS, Rasch-built Overall Disability Scale. VG, ventricule gauche.

HELIOS-A Profil de Sécurité du Vutrisiran^a

La majorité des Els était de gravité légère ou modérée

- Aucun.es interruptions ou décès lié.es au médicament
- Trois interruptions (2.5%) liées à des Els dans le groupe vutrisiran (dont deux décès, comme indiqué précédemment, et un en raison d'une insuffisance cardiaque), aucune considérée comme liée au médicament testé
- Un décès due à une pneumonie COVID-19 et un autre due à une occlusion de l'artère iliaque
- Comme indiqué précédemment, deux sérieux Els jugés liés au vutrisiran par le comité scientifique:
 - Dyslipidémie et infection urinaire
- Els ≥10% dans le groupe vutrisiran incluait chute, douleur aux extrémités, diarrhée, œdème périphérique, infection urinaire, arthralgie, et vertiges
- Réactions au point d'injection furent signalées chez 5 patients (4.1%) ayant reçu du vutrisiran; toutes étaient légères et transitoires
- Aucuns signes alarmants concernant les tests de fonction hépatique, hématologique, ou de fonction rénale liés au vutrisiran

HELIOS-A Profil de Sécurité du Vutrisiran^a

Au moins un événement reporté, n (%)	APOLLO	HELIOS-A	
	Placebo (n=77)	Vutrisiran (n=122)	Patisiran (n=42)
Els	75 (97.4)	119 (97.5)	41 (97.6)
EISs	31 (40.3)	32 (26.2)	18 (42.9)
Els sévères	28 (36.4)	19 (15.6)	16 (38.1)
Els conduisant à une interruption de traitement	11 (14.3)	3 (2.5)	3 (7.1)
Els conduisant à un arrêt de participation à l'essai clinique	9 (11.7)	3 (2.5)	2 (4.8)
Décès	6 (7.8)	2 (1.6)	3 (7.1)

^aDonnées enregistrées pendant les 18 mois de traitement.

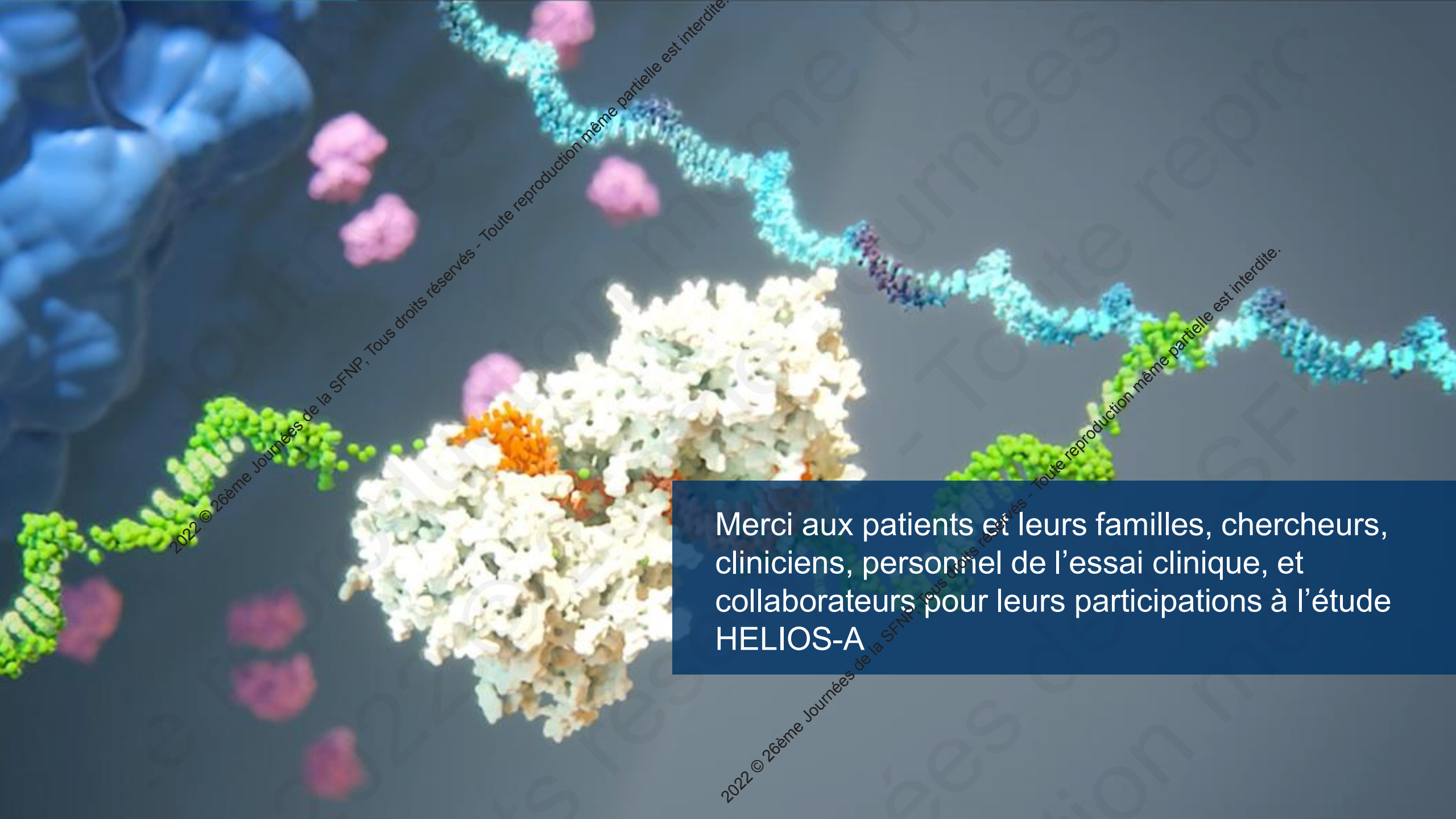
EI, événement indésirable; EIS, événement indésirable sérieux.

Résumé

- Comme précédemment démontré, vutrisiran remplit les critères d'évaluation primaires (mNIS+7) de l'essai clinique HELIOS-A à 9 mois¹
- Vutrisiran remplit tout les critères d' évaluations secondaires à 18 mois
 - Amélioration significative et maintenue du mNIS+7 comparé au groupe placebo externe
 - Amélioration de la qualité de vie (Norfolk QOL-DN), de la vitesse de marche (10-MWT), de l'état nutritionnel (mBMI), et des fonctions physiques (R-ODS) compare au groupe placebo externe
 - Réduction forte et maintenue du TTR, non inférieure au comparateur de référence patisiran
- Amélioration de certaines mesures exploratoires cardiaques, incluant NT-proBNP, comparé au placebo externe
- Vutrisiran possède un profil de sécurité acceptable
 - La majorité des Els furent légers ou modérés en terme de sévérité, les plus fréquents Els liés au traitement étant des réactions aux site d'injection
- HELIOS-A prolonge actuellement l'étude d'efficacité et de sécurité du vutrisiran

10-MWT, 10-meter walk test (test de marche de 10 mètres); EI, événement indésirable; mBMI, modified body mass index (indice de masse corporelle modifié); mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7; Norfolk QOL-DN, Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; R-ODS, Rasch-built Overall Disability Scale; TTR, transthyretin (transthyréline).

1. Adams D et al. Neurology 2021;96(15 Supplement):1234.



Merci aux patients et leurs familles, chercheurs, cliniciens, personnel de l'essai clinique, et collaborateurs pour leurs participations à l'étude HELIOS-A