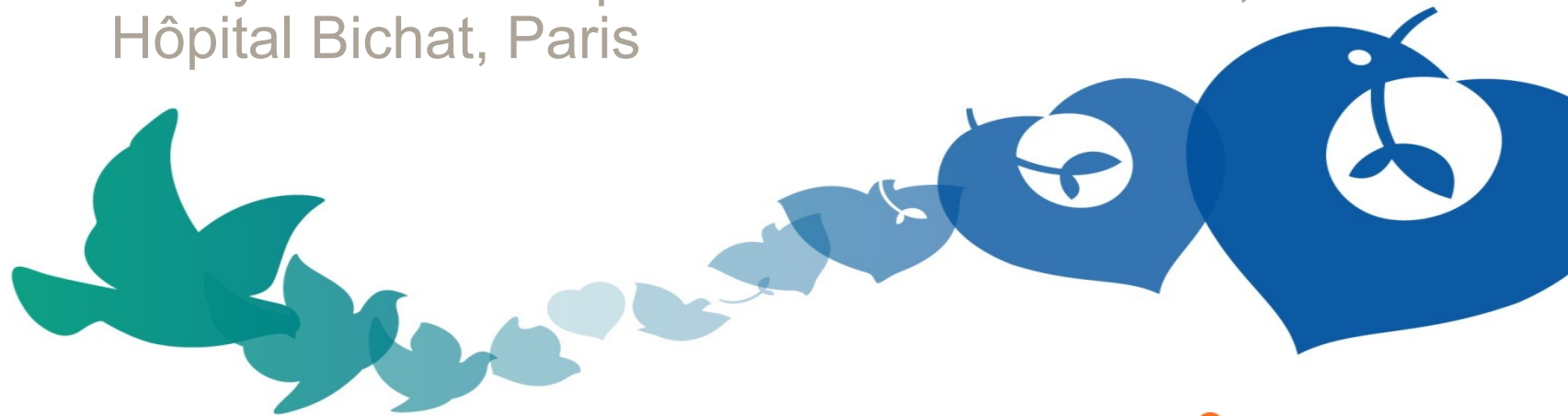


Traitement par ARN interférent en Cardiologie

Dr V Algalarrondo
Centre de référence des amyloses cardiaques CERAMIC CARDIO,
Hôpital Bichat, Paris

Nice 2023





Liens d'interet

Nom de la Société	Type d'affiliation
Pfizer	Bourses de recherche, consultant, conférencier
Alnylam	Bourses de recherche, consultant, conférencier
AstraZeneca	Consultant
Microport	Consultant



Plan de l'intervention

- **Thérapies de silencing: le principe**
- **Le modèle de l'amylose ATTR**
- **Perspectives : autres ARN thérapies en Cardiologie**

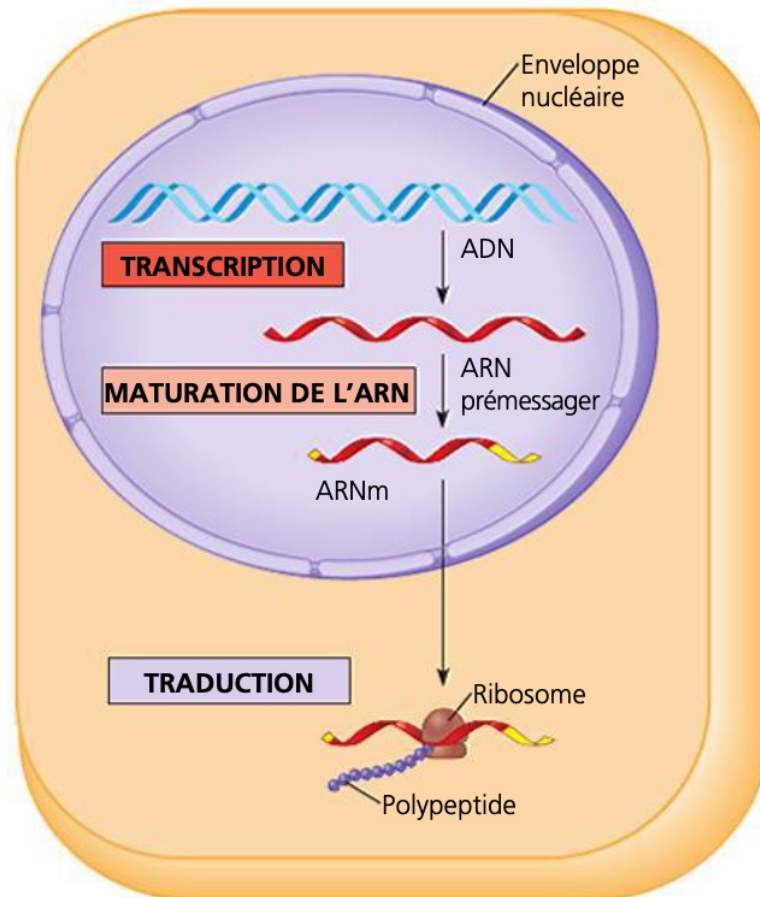


Plan de l'intervention

- **Thérapies de silencing: le principe**
- **Le modèle de l'amylose ATTR**
- **Perspectives : autres ARN thérapies en Cardiologie**



Thérapies de silencing: le principe qq rappels de physiologie...



■ Physiologie

□ Transcription

ADN => ARN prém => ARNm

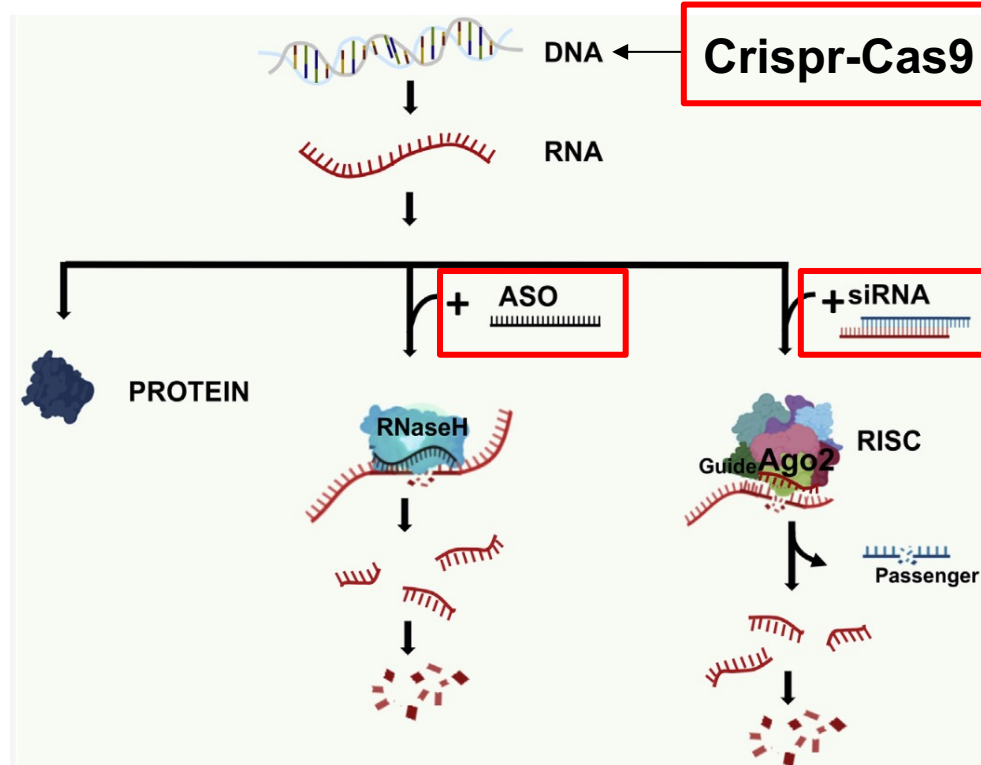
□ Traduction

ARNm => Protéine

- **Principe de la thérapie: interférer avec cette voie pour empêcher la synthèse de la protéine cible**



Thérapies de silencing : le principe quels outils?

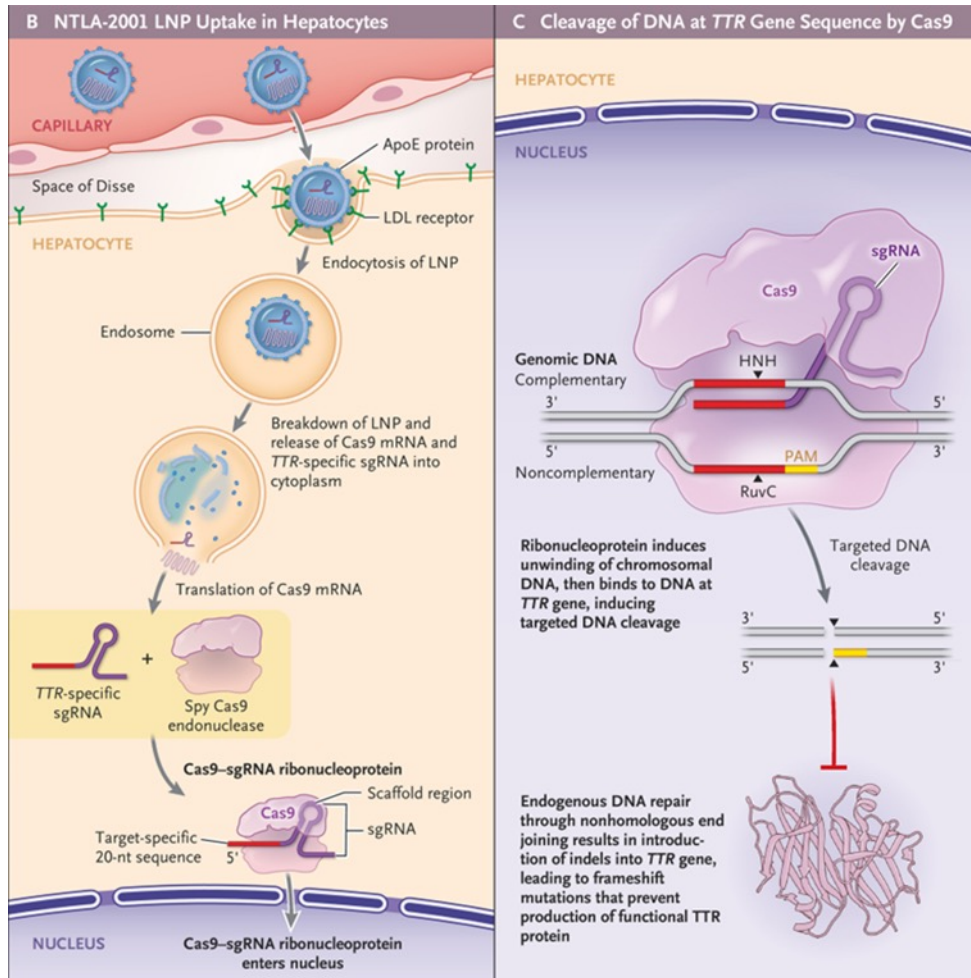


■ Différents outils pour inhiber la synthèse protéique :

- Cibler le gène : Crispr-Cas9
- Cibler l'ARNm :
 - Oligonucléotide antisens
 - AND simple brin
 - terminologie –ersen
 - SiRNA (ARN silencer)
 - ARN double brin
 - terminologie –siran



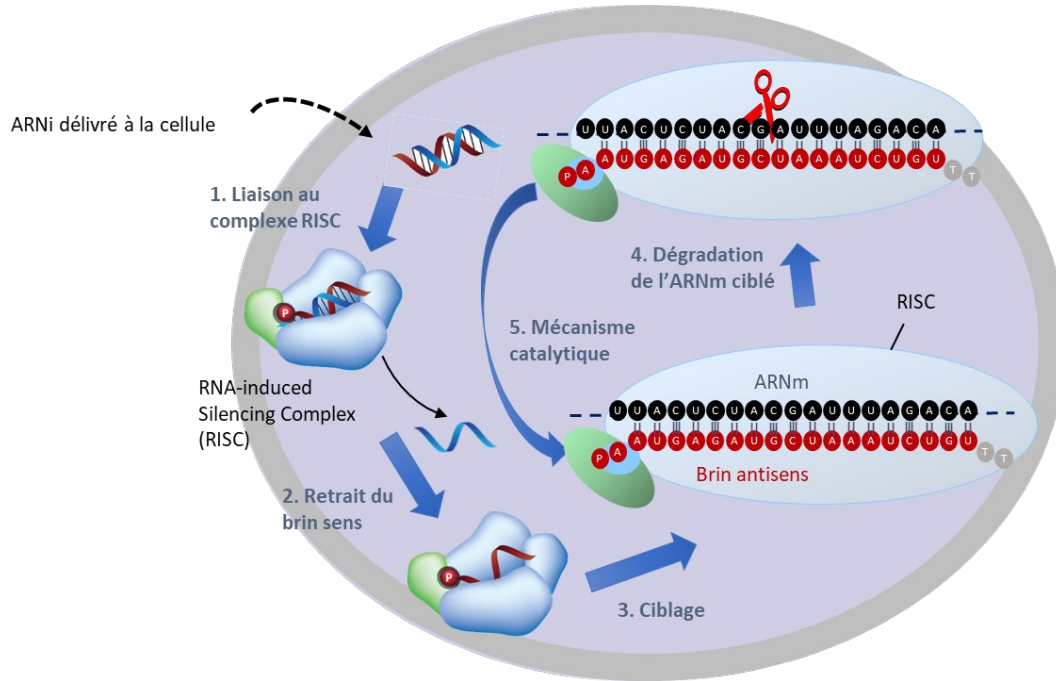
Thérapies de silencing: le principe Crispr-Cas9



- **Crispr Cas9**
- **Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats**
- **Systeme immunitaire bacterien de defense contre des virus (les phages)**
- **Cassure de l'ADN cible**
- **Reparation avec erreur => codon stop**
- **irreversible**



Thérapies de silencing: le principe ARN interférent



■ ARNi:

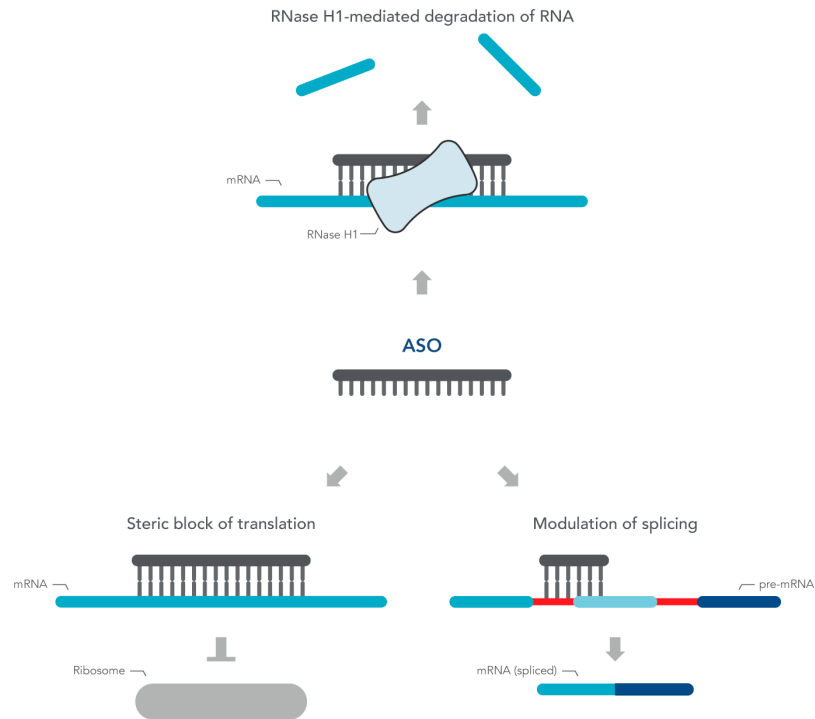
- Une séquence complémentaire du gène cible
- Un adressage au complexe RISC présent dans la cellule

■ Mécanismes d'action :

- Catalyse l'ARNm => absence de traduction
- « piratage » d'un système physiologique de régulation



Thérapies de silencing: le principe oligonucléotide antisens



■ Oligonucléotide anti sens (ASO)

■ ADN dans le cytosol : absent en physiologie eucaryote

■ Mécanismes d'action :

- Active des RNases => dégradation
- Empêche le ribosome de se lier à l'ARNm => blocage de la traduction
- Empêche la maturation de l'ARN en ARNm => absence de traduction



Thérapies de silencing: le principe du principe à l'application pratique

- **Qu'est-ce qu'une bonne cible pour une thérapie de silencing?**
- **Protéine toxique**
(ne répare pas une insuffisance)
- **Non indispensable à la vie**
(redondance physiologique possible pour maintenir l'homéostasie)
- **Adressage de la thérapie possible à l'organe cible**
=> en pratique pour le moment : le Foie
 - APO-E
 - GalNac



Plan de l'intervention

- **Thérapies de silencing: le principe**
- **Le modèle de l'amylose ATTR**
- **Perspectives : autres ARN thérapies en Cardiologie**



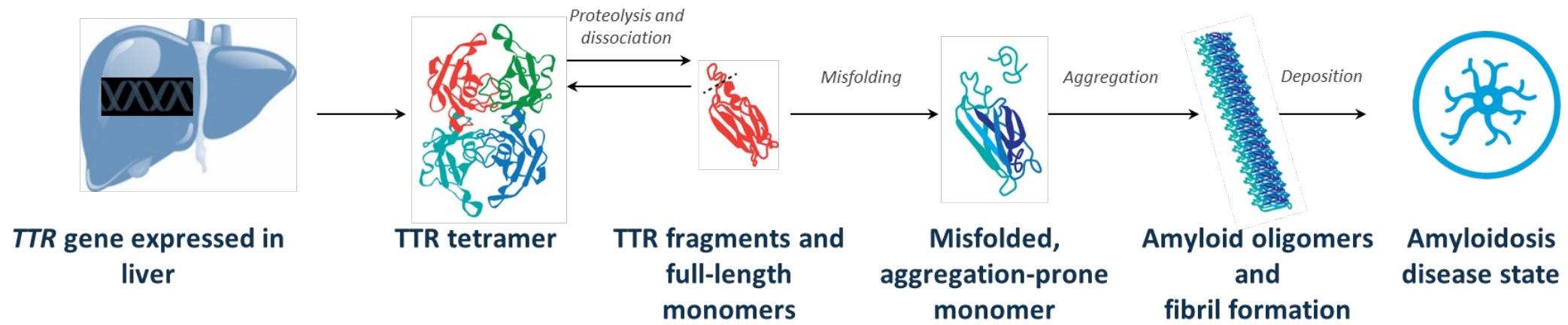
L'amylose : Kezaco?

- **Maladie infiltrative secondaire à un trouble dans l'organisation tertiaire d'une protéine extracellulaire.**
- **Production d'une protéine insoluble : dépôt.**
- **Classement en fonction du type de protéine :**

Nom	Type de protéine	Contexte
AL (primaire)	Chaîne légère Ig	« Myélome »
ATTR	Transthyretine	Familiale / sénile
AA (inflammatoire)	Protéine amyloïde A	Infla chronique
A β 2M	β -2 microglobuline	hémodialyse



ATTR-CM : introduction



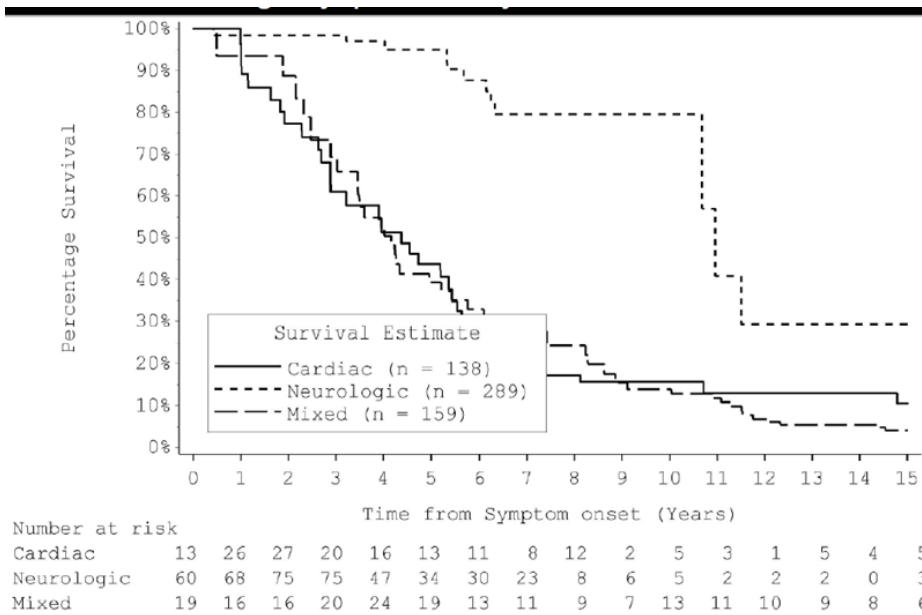
– Transthyrétine

- Protéine de transport
- Production : foie++ œil, méninges
- Hormones thyroïdiennes
- Rétinol

- ATTRwt
- ATTRv: Maladie autosomique dominante (120 mutations); atteinte multisystémique

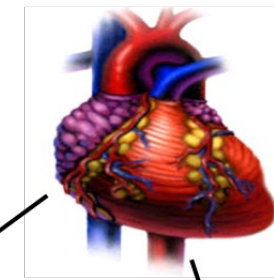


ATTR-CM : introduction



Hypertrophy, infiltration

Restrictive CMP



Cardiac denervation

CONTROL PATIENT

Histogramme RR de 10:38 à 10:19

- FC moyenne = 100.9 bpm
- RR moyen = 594 ms
- SD = 54.31 ms

Cardiac arrhythmias

Atteinte cardiaque =
Médiane de survie : 4 ans

Atteinte cardiaque
complexe

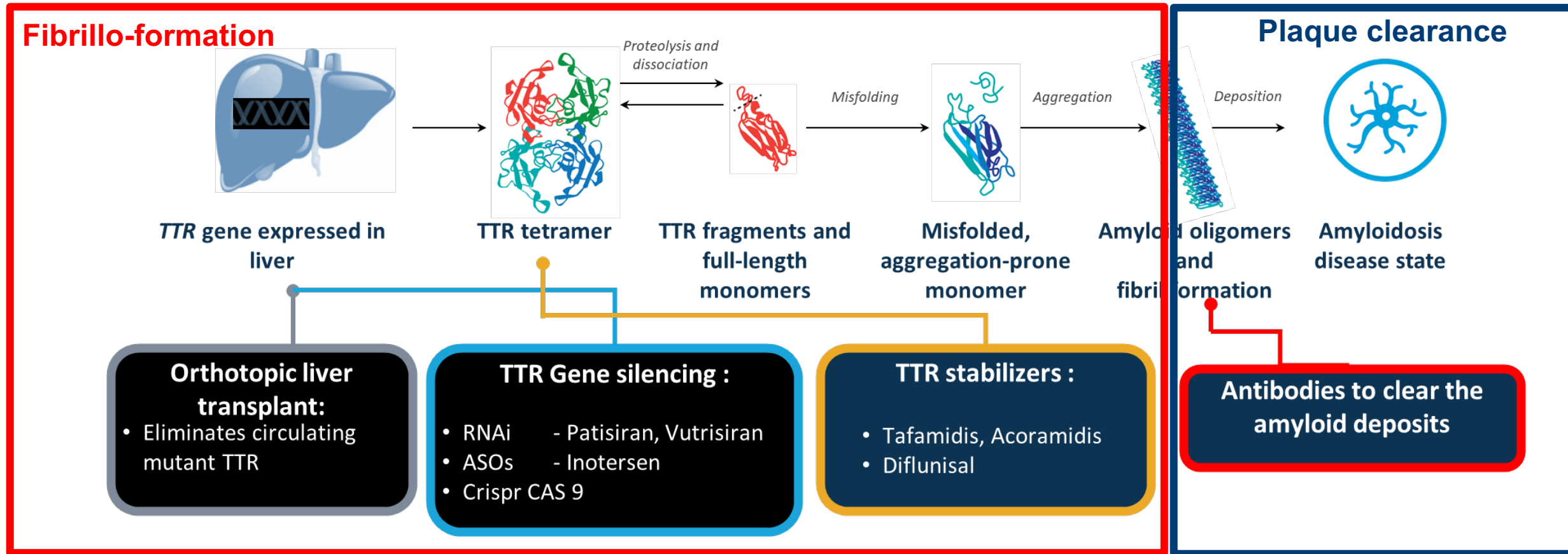


ATTR et silencing

- **TTR : une bonne cible pour une thérapie de silencing?**
- **Protéine toxique => OUI**
- **Non indispensable à la vie => OUI**
KO viable
- **Ciblage du Foie => OUI**
 - Production hépatique à 98%
 - Autres sites de production : œil, méninges
- **Effet des thérapies : TTR sérique indosable (pré-albumine)**



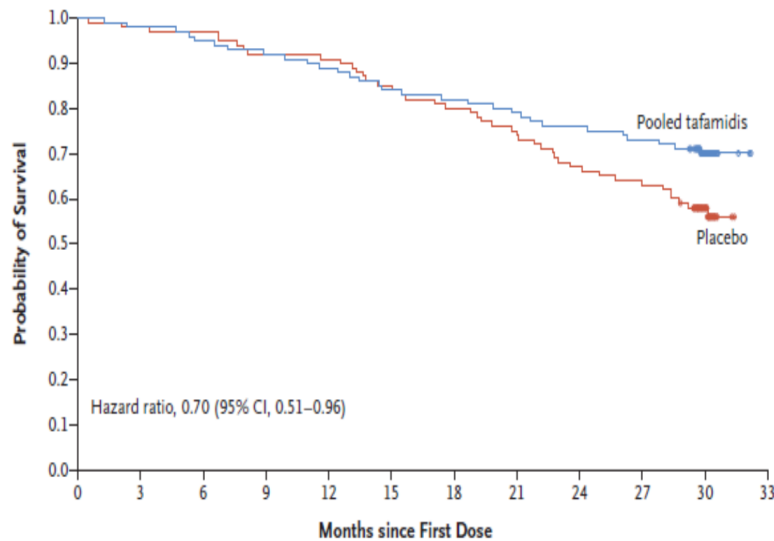
Thérapies dans l'amylose à TTR



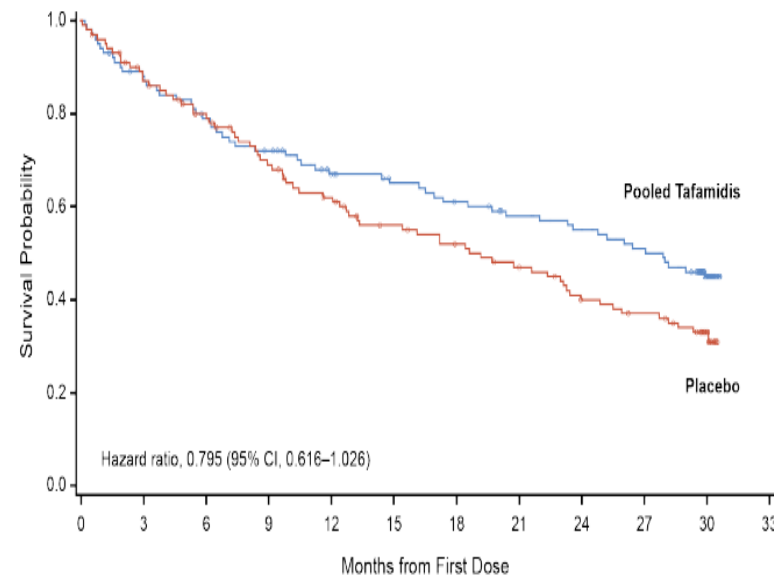


Thérapie validée dans l'ATTR-CM: tafamidis

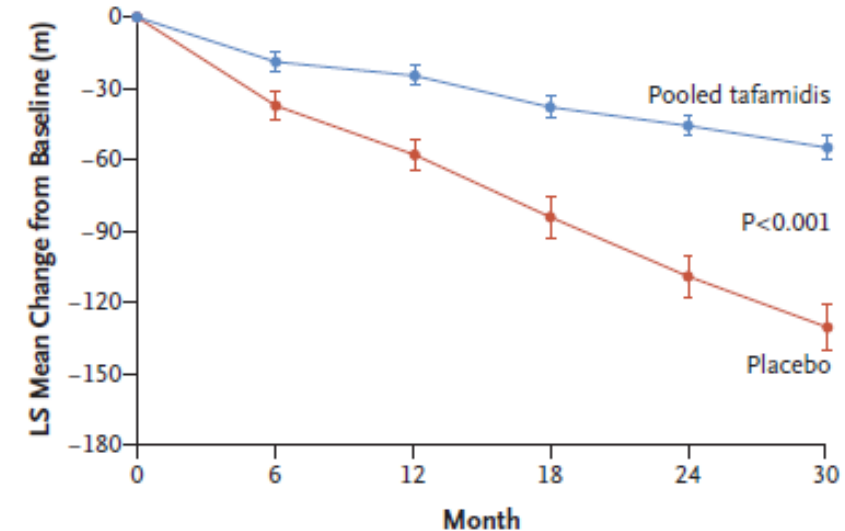
All-Cause Mortality



CV-Hospitalizations



6-minute walk test



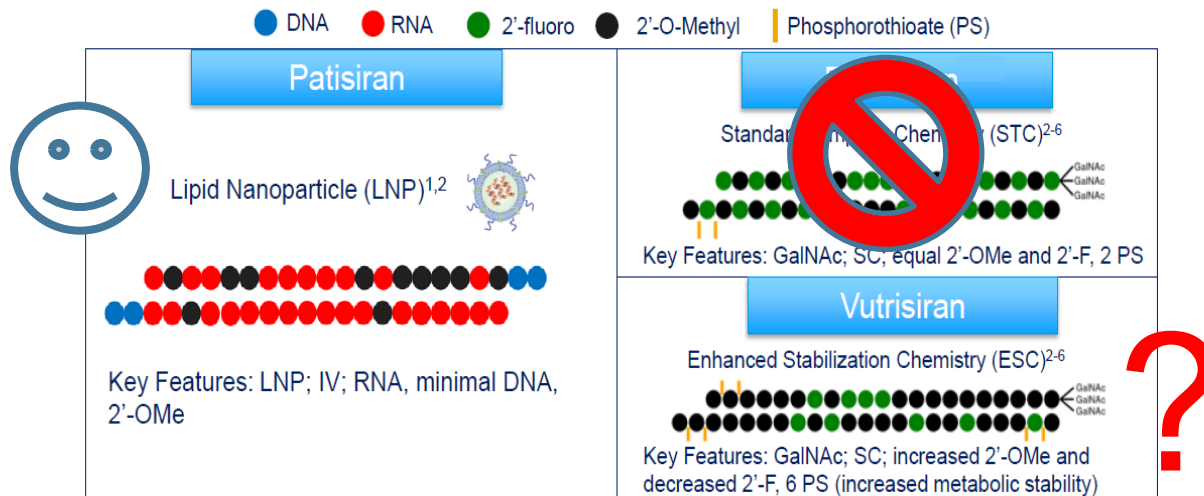
- Critère primaire : CV hospit ou mortalité toute cause

- Ralentissement de la deterioration de la QoL ou du test de marche de 6min

=> AMM dans l'amylose cardiaque à TTR

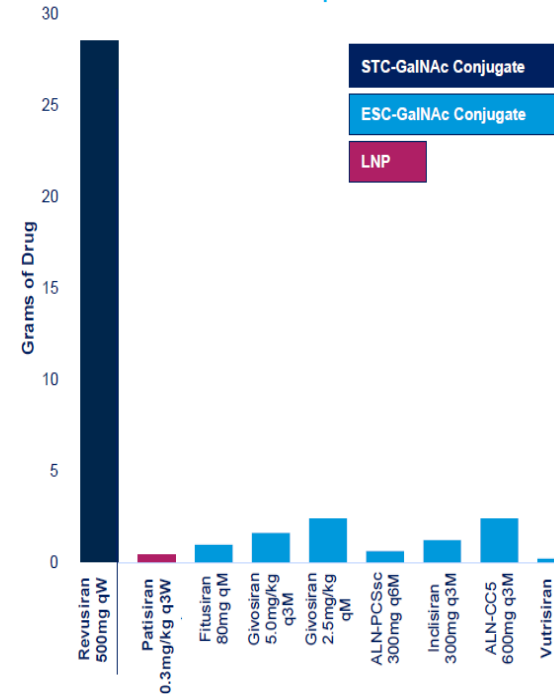


Evolution des SiRNA



Les modifications chimiques et le vecteur GalNAc ont permis de **réduire les concentrations de plus de 250 fois** et **d'espacer les injections** entre la première et la nouvelle génération de traitement ARNi dans l'hATTR

Annualized Exposure Levels



Exposure Year Equivalents Relative to Revusiran

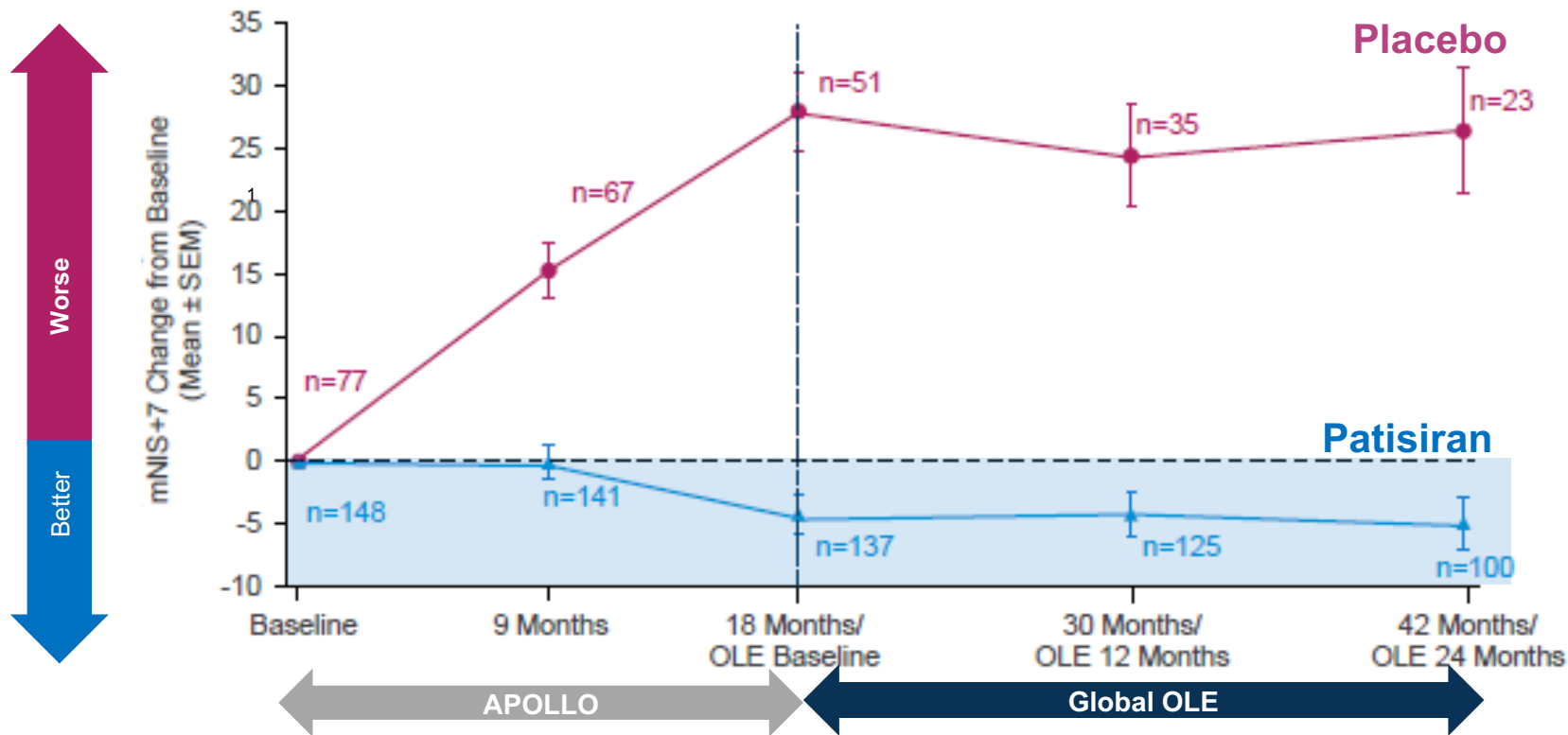
Program	Years
Revusiran 500mg qW	1
Patisiran 0.3mg/kg q3W	70
Fitusiran 80mg qM	30
Givosiran 5.0mg/kg q3M	18
Givosiran 2.5mg/kg qM	12
Inclisiran 300mg q6M	48
Inclisiran 300mg q3M	24
ALN-CC5 600mg q3M	12
Vutrisiran 25mg q3M	280

Exposure levels with revusiran significantly higher than other GalNAc conjugate programs

¹Includes exposure levels compounds tested as of 2015
ESC, enhanced stabilization chemistry; LNP, lipid nanoparticle; qM, monthly dosing; q3W, dosing every 3 weeks; q6M, dosing every 6 months; qW, weekly dosing; STC, standard template chemistry
RNAi Roundtable: Revusiran Investigation Results. URL: Alnylam Pharmaceuticals. August 9, 2017



Patisiran : APOLLO: validation neurologique



AMM ATTR neuro ou mixte

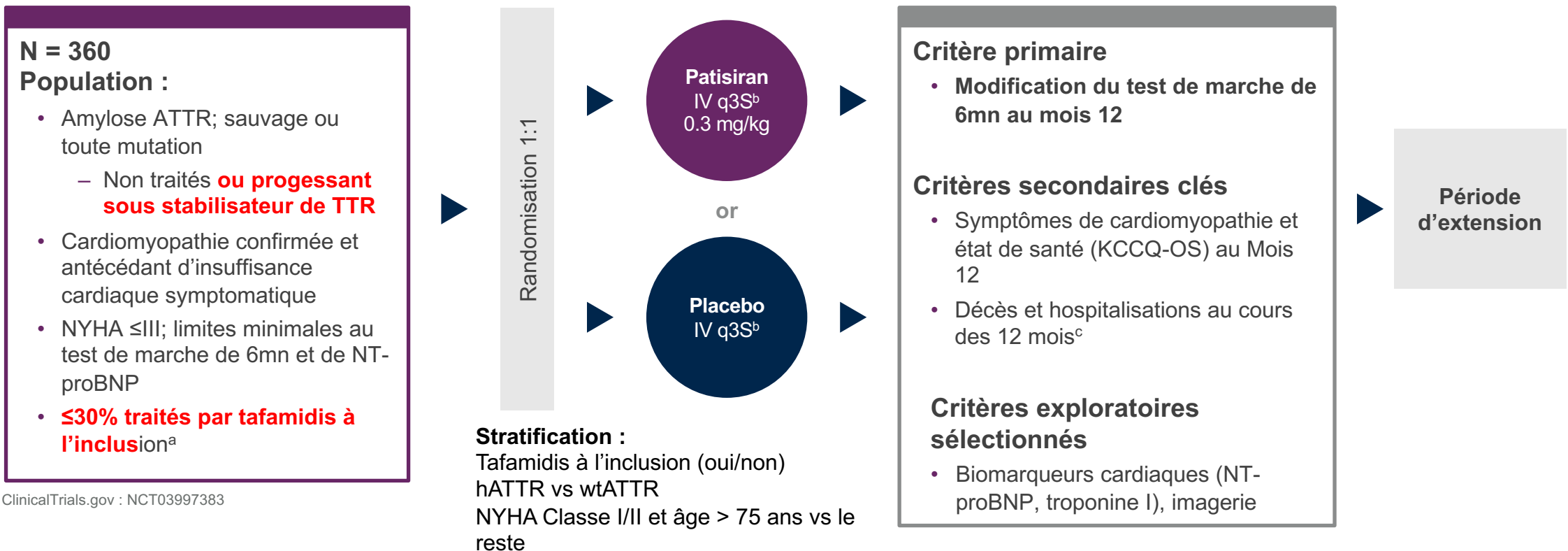
Adaptée de Adams D et al. 2020¹

Evidence from the APOLLO multicenter, international, OLE study to evaluate the long-term safety and efficacy of patisiran in patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy. mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7; OLE, open-label extension; SEM, standard error of mean.
1. Adams D et al. Presented at European Academy of Neurology (EAN) Virtual Congress; May 23–26, 2020.



Patisiran et cœur : étude Apollo B

Étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie





Apollo B : caractéristiques des patients

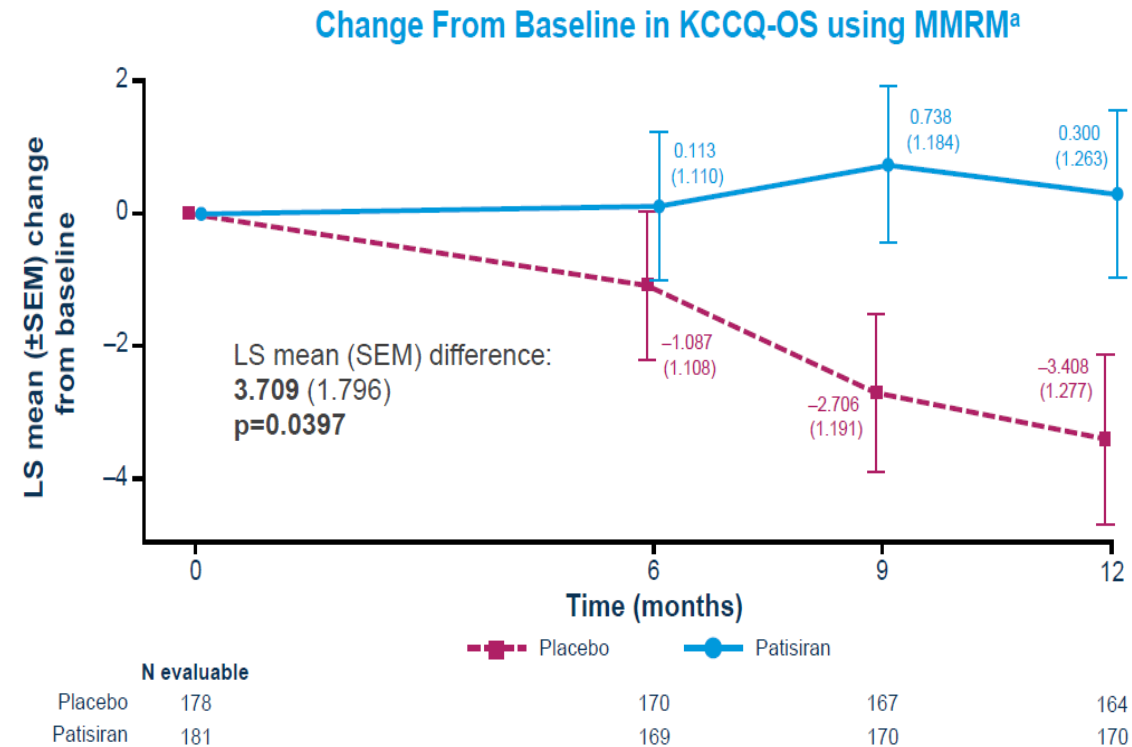
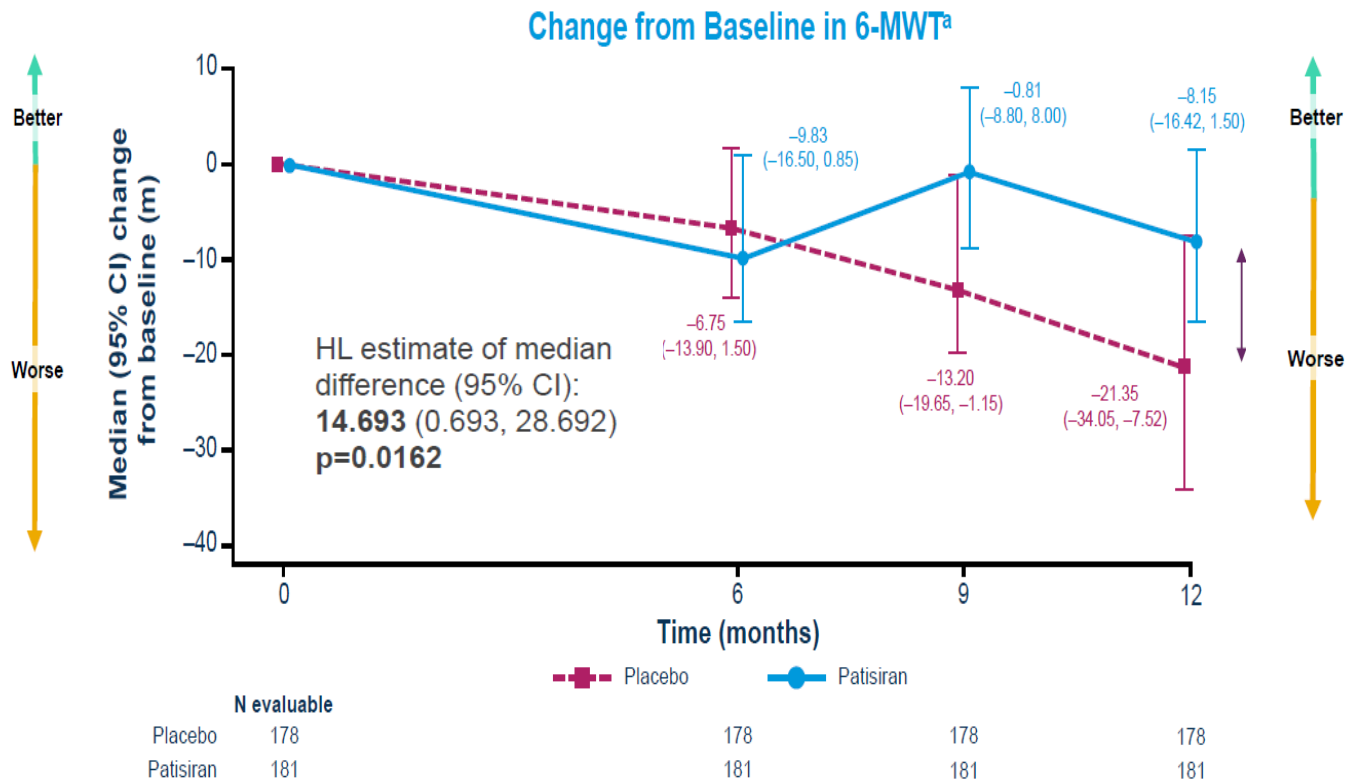
Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les bras placebo et patisiran

Characteristic	Patisiran (n=181)	Placebo (n=178)
Age (years), median (range)	76.0 (47–85)	76.0 (41–85)
Male sex, n (%)	161 (89.0)	160 (89.9)
wtATTR amyloidosis, n (%)	144 (79.6)	144 (80.9)
Gillmore et al ATTR Amyloidosis Stage^a, n (%)		
Stage 1	124 (68.5)	120 (67.4)
Stage 2	46 (25.4)	45 (25.3)
Stage 3	11 (6.1)	13 (7.3)
Baseline tafamidis use, n (%)	46 (25.4)	45 (25.3)
NYHA Class, n (%)		
Class I	10 (5.5)	15 (8.4)
Class II	156 (86.2)	150 (84.3)
Class III	15 (8.3)	13 (7.3)
6-MWT, m, mean (SD)	360.5 (102.3)	374.6 (102.4)
KCCQ-OS, points, mean (SD)	69.8 (21.2)	70.3 (20.7)
NT-proBNP level, ng/L, median (IQR)	2008 (1135–2921)	1813 (952–3079)

^aThe ATTR amyloidosis disease staging used for this study stratifies patients with ATTR amyloidosis with cardiomyopathy (both hATTR and wtATTR) into prognostic categories using the serum biomarkers NT-proBNP and eGFR. Patients are categorized as follows: Stage 1 (lower risk): NT-proBNP \leq 3000 ng/L and eGFR \geq 45 ml/min/1.73 m²; Stage 2 (intermediate risk): all other patients not meeting criteria for Stages 1 or 3; Stage 3 (higher risk): NT-proBNP >3000 ng/L and eGFR <45 ml/min/1.73 m² (Gillmore et al. *Eur Heart J*. 2018; 7:2799-806). Abbreviations: 6-MWT, 6-minute walk test; ATTR, transthyretin-mediated; eGFR, estimated glomerular filtration rate; hATTR, hereditary transthyretin-mediated; IQR, interquartile range; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; m, meter; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SD, standard deviation; wtATTR, wild-type transthyretin-mediated.



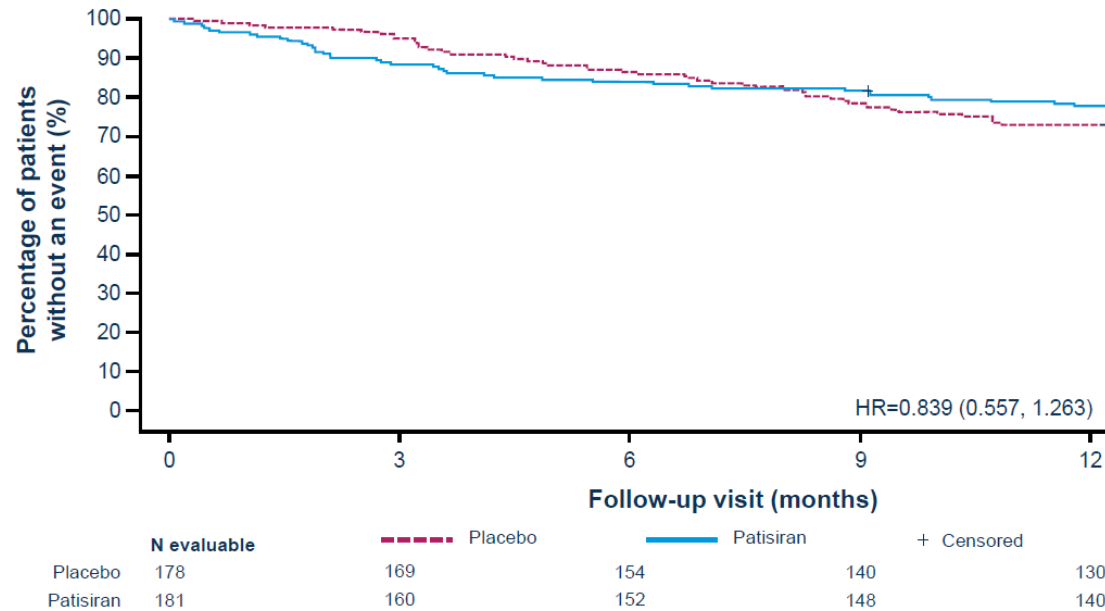
APOLLO B ; Critère primaire : 6-MWT à 12 Mois



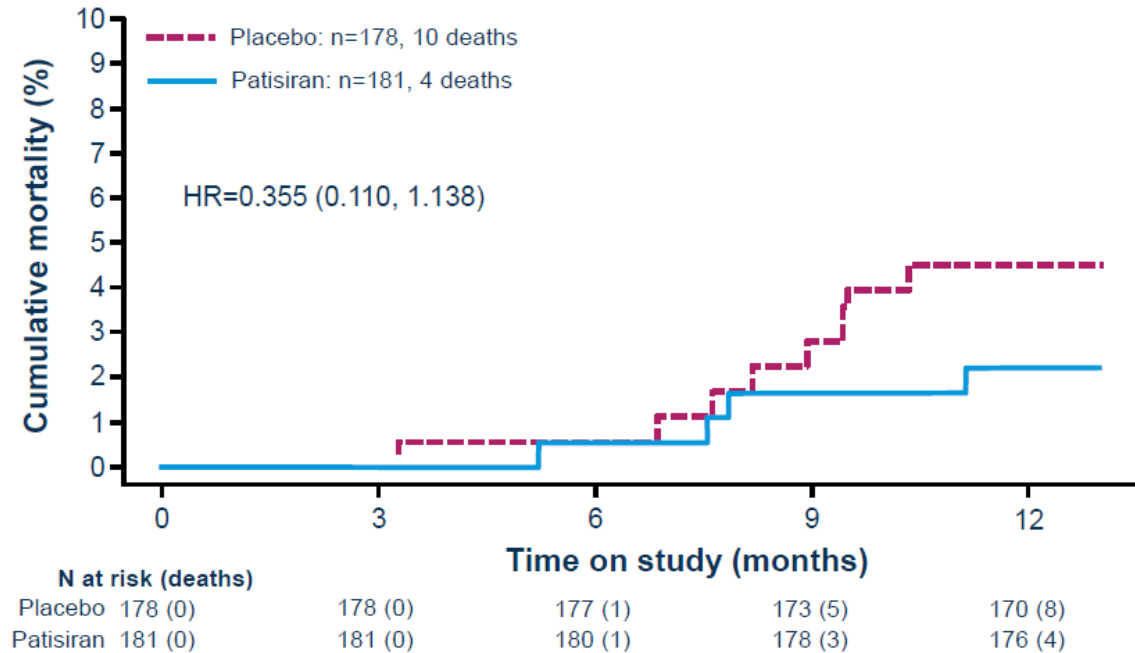


Mortalité et hospitalisations toutes causes durant les 12 mois de la période de double-aveugle

All-Cause Hospitalizations, Urgent HF Visits, or Deaths



All-Cause Mortality During the 12-Month Double-Blind Period^{a,b}

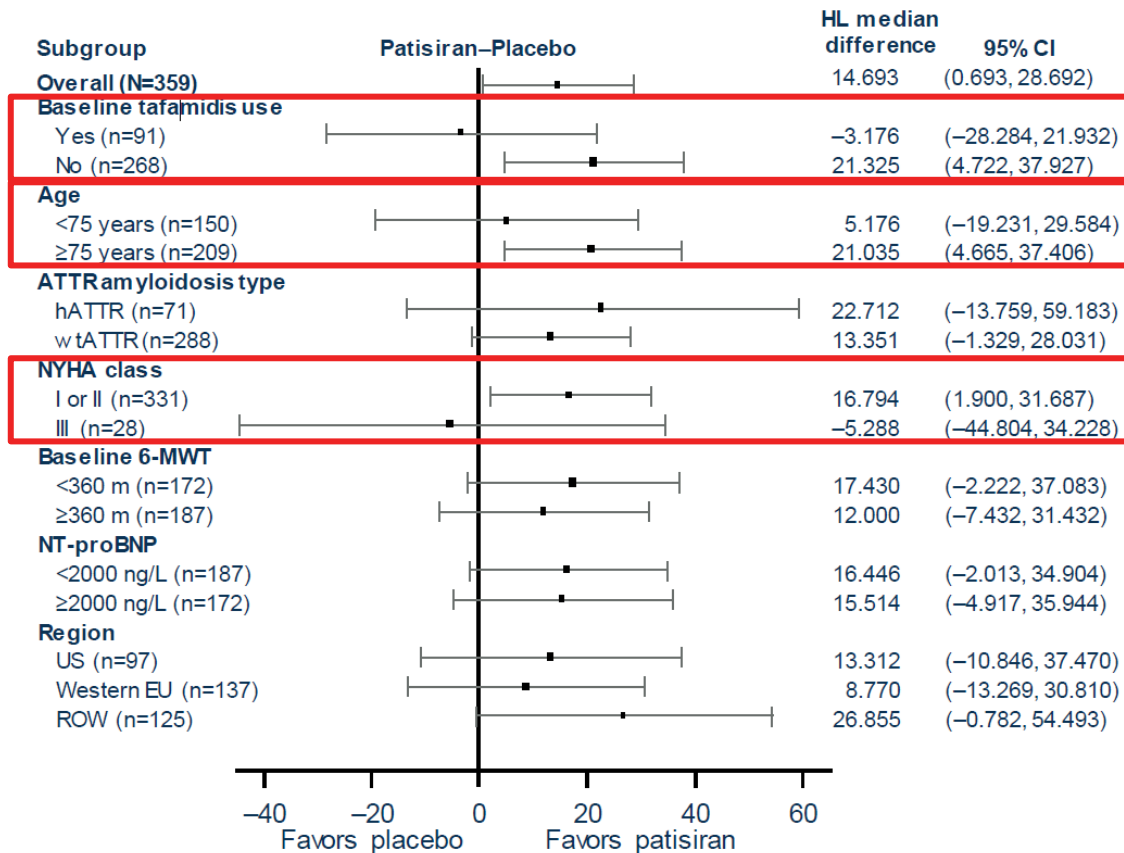




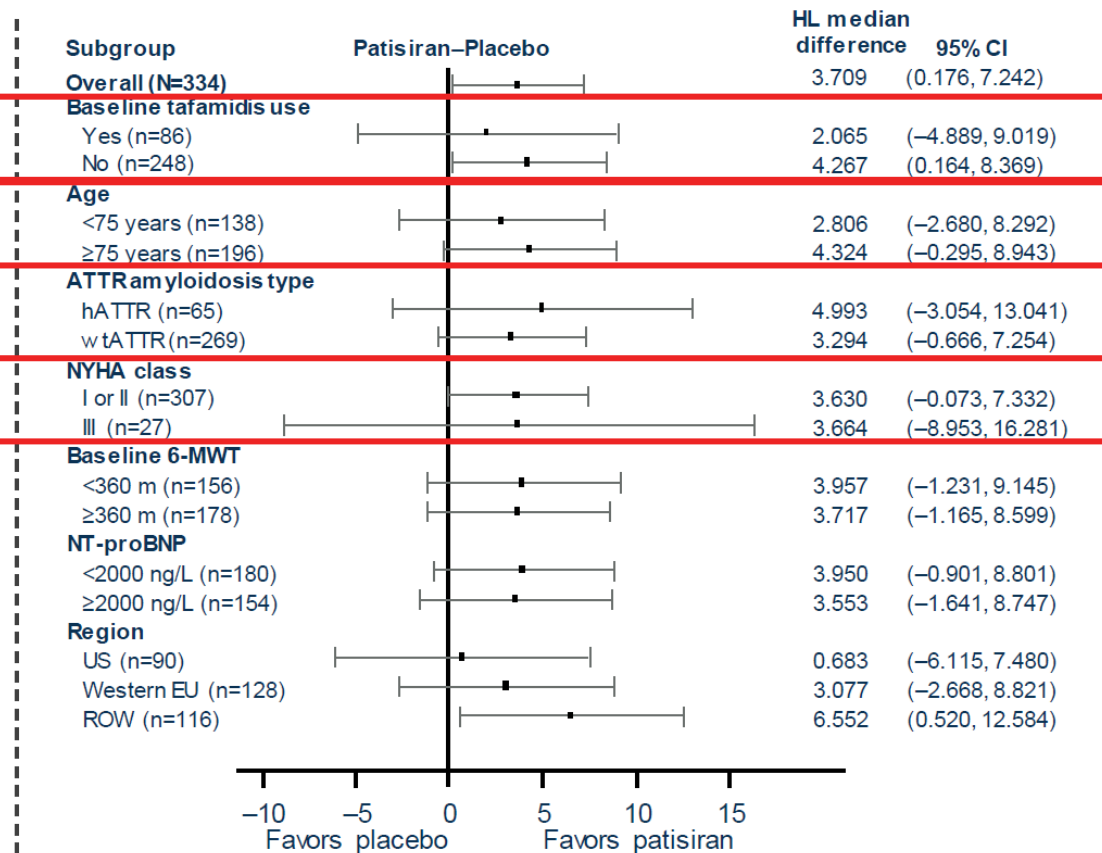
Apollo B

Analyse des sous-groupes pré spécifiés

Subgroup Analysis of 6-MWT



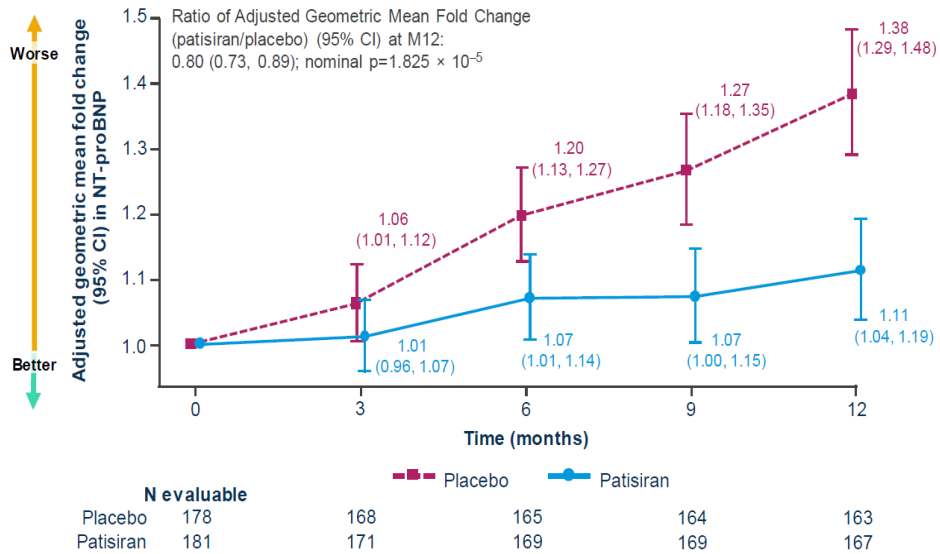
Subgroup Analysis of KCCQ-OS





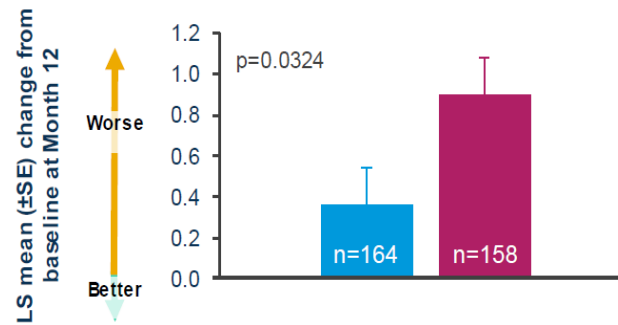
EP exploratoires

NT pro BNP

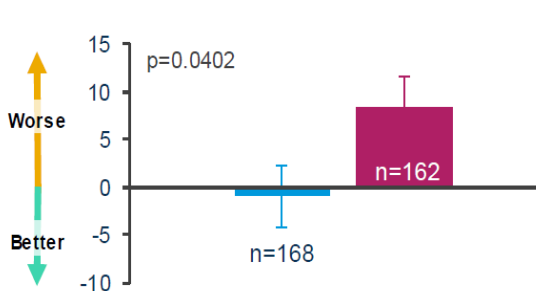


Echocardiographie

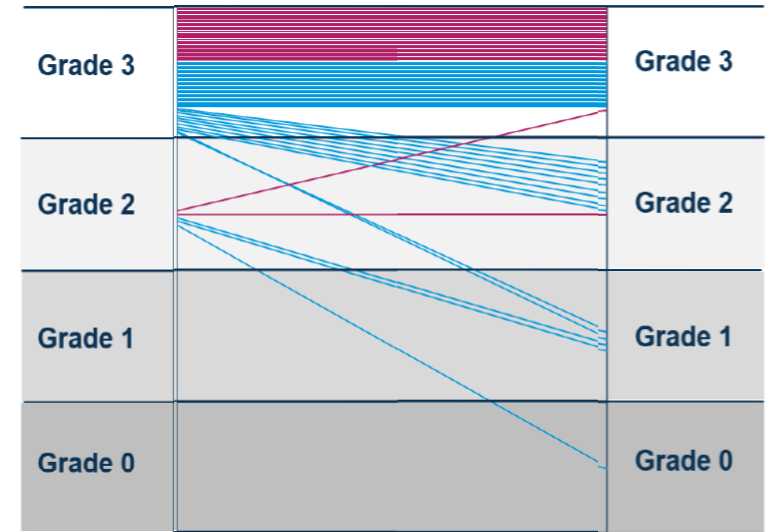
A. Global Longitudinal Strain (%)



B. LV Mass (g)



DPD





Oligonucléotides

- Inotersen : étude neuro positive => AMM neuro
- Sécurité : **thrombopénie (effet de classe)**
- Sous-groupe d'atteinte mixte (108 pts): pas de réels effets cardio

	Neuro-TTR: Change from baseline		Least-square mean difference	P value
	Placebo (n=33)	Inotersen (n=75)		
Posterior wall thickness, cm	0.001 (-0.088, 0.091)	-0.025 (-0.094, 0.044)	-0.026 (-0.132, 0.0800)	0.621
IV septal thickness, cm	0.015 (-0.072, 0.101)	-0.042 (-0.110, 0.025)	0.057 (-0.159, 0.045)	0.270
Global longitudinal strain, %	0.94 (-0.23, 2.11)	1.14 (0.15, 2.13)	0.20 (-1.17, 1.56)	0.771

- **CARDIO-TTRansform: Phase III sur l'Eplontersen dans l'ATTR CM (1400 pts)**



Amylose ATTR

stratégies de silencing

- => **Classes thérapeutiques efficaces**

- **Programmes de développement :**

	Neuro	Cardio	Morbi-mortality study
ASO : Inotersen	V		Rien
ASO : Eplontersen	V	? => CARDIO-TTRansform	
SiRNA: patisiran	V	V	?
SiRNA: vutrisiran	V		? => Helios B
Crispr Cas 9	?		?

- **Q : association à d'autres composés : stabilisateurs? Dépleteurs?**
- **Sécurité ASO/SiRNA** : attention aux premières générations; plutôt bien tolérés sur les dernières études



Plan de l'intervention

- **Thérapies de silencing: le principe**
- **Le modèle de l'amylose ATTR**
- **Perspectives : autres ARN thérapies en Cardiologie**

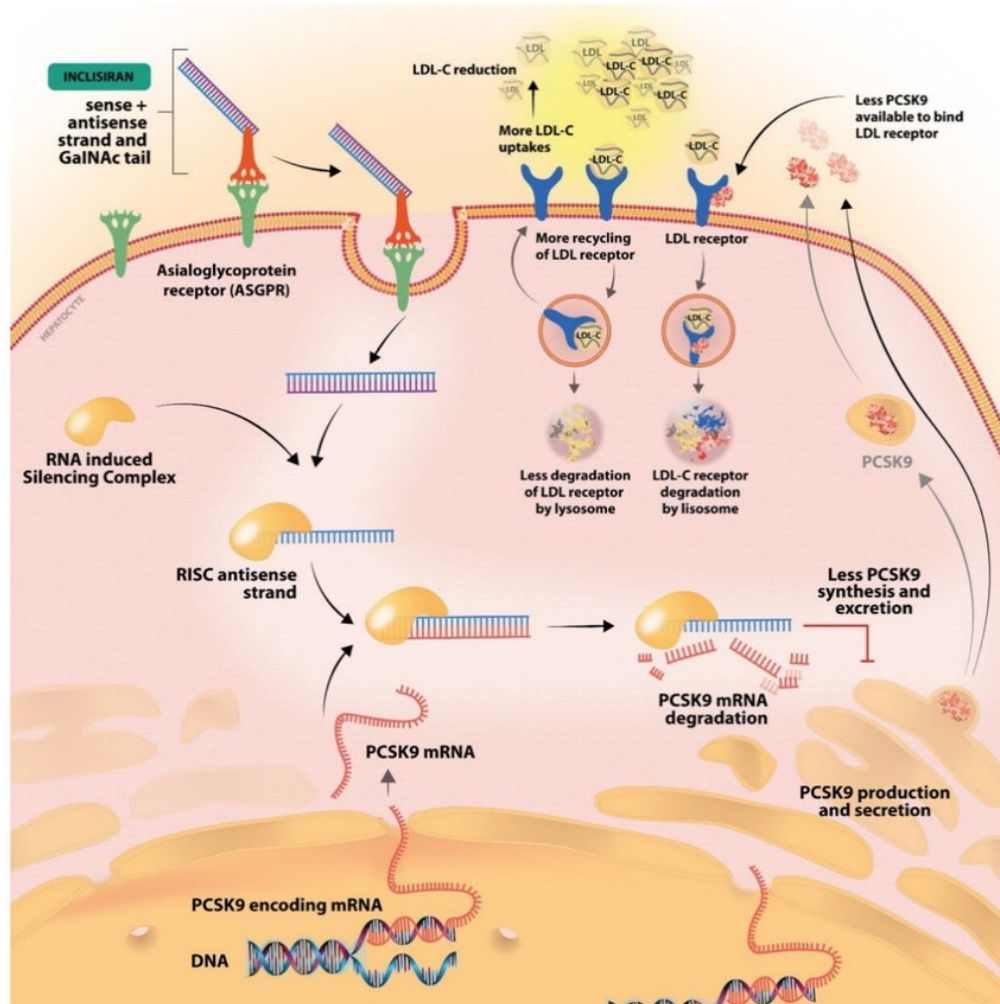


Perspectives en Cardiologie

- **Outil pharmacologique**
- **Conditions :**
 - Protéine toxique
 - Non indispensable à la vie
 - Ciblage du Foie
- **Quelles applications dans le domaine CV (hors amylose)?**
 - Dyslipidémie
 - HTA
 - Coagulation
- **=> qq exemples**



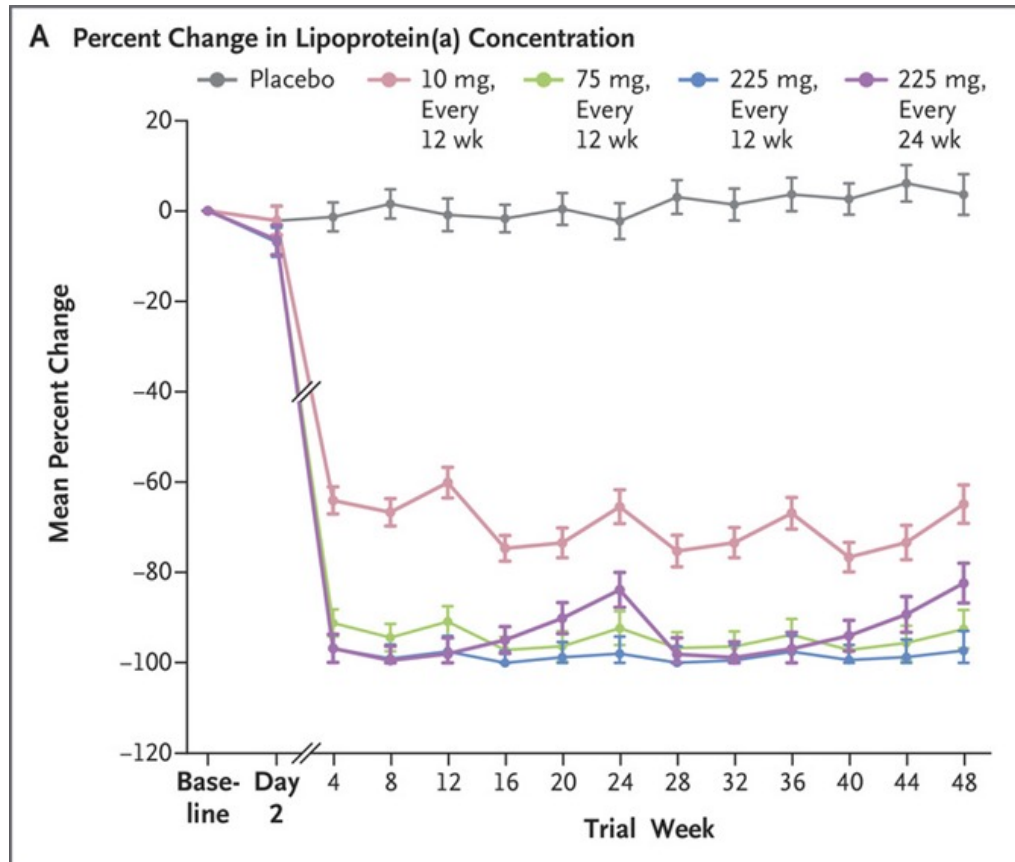
Exemple 1/4 : Inclisiran et la dyslipidémie



- Cible : PCSK9
- Rôle de la protéine : se lie au rec au LDL et mène à sa dégradation
- 1sc / 6 mois
- Etudes ORION-10 and ORION-11 (haut risque CV): -50% de LDL chol environ
- Etude ORION-9:hyperchol familiale
- AMM : hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte en 2^{ème} ligne



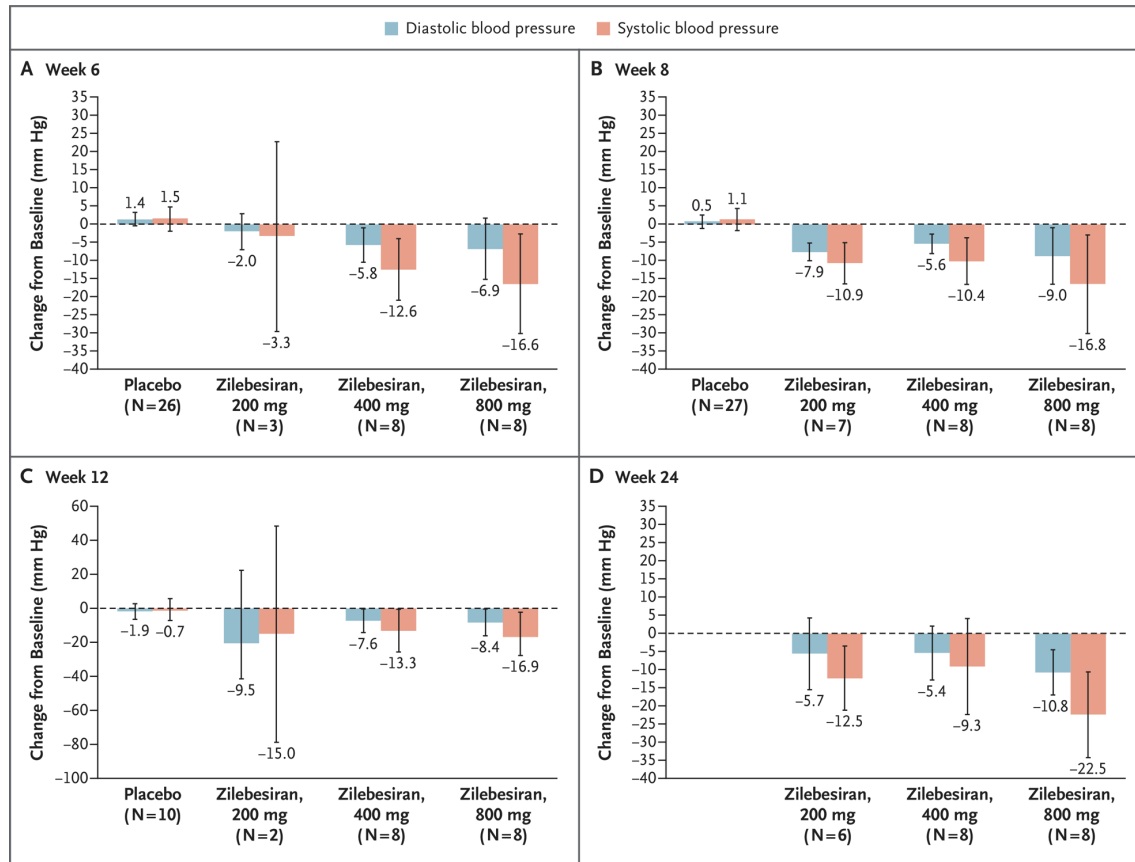
Exemple 2/4 : Lpa, Apo(a) et olpasiran



- Cible : Lpa (via Apo(a))
- Rôle : permet la sortie du LDL de l'hépatocyte vers le sang
- 1sc tous les 3 à 6 mois
- Etude 2 OCEAN(a)-DOSE
- Safety OK



Exemple 2/4 : le zilbesiran et l'HTA



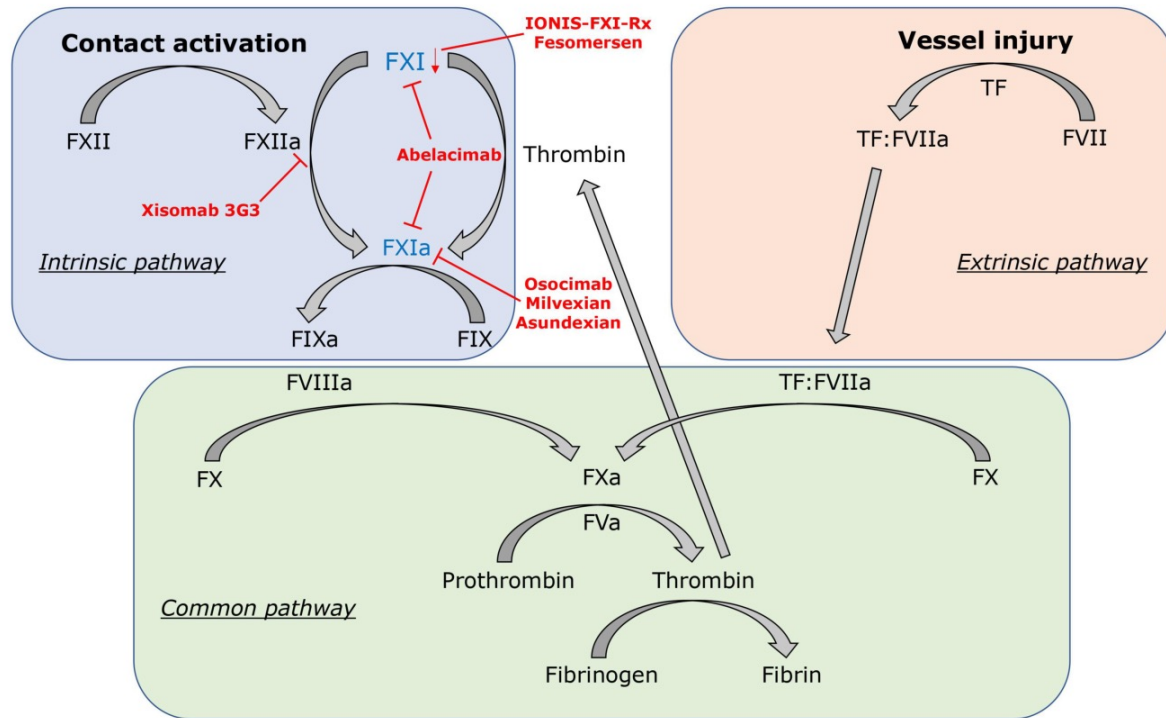
- Cible : angiotensinogène
- Axe RAA
- 1sc /6mois
- Phase III en cours (KARDIA 2)

- Antidote : REVERSIR
 - ASO anti Si RNA
 - Réverse l'effet des SiRNA en 4 jours

Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., David J. Webb, M.D., D.Sc., Jorg Taubel, NEJM 2023
Zlatev I Nat Biotechnol. 2018



Exemple 4/4 : Le Fesomersen et la coagulation



- Cible : facteur XI
- 1sc par mois
- Phase 2b RE-THINC ESRD réalisée chez des insuffisants rénaux dialysés
- Bonne tolérance
- Phase III / publication?



QQ composés en test / validés

Composé	Type	Cible	domaine	avancement
Inclisiran	RNAi	PCSK9	Dyslipidémie	AMM
Zilebesiran	RNAi	Angiotensinogène	HTA	Ph III en cours
ALN-KHK	RNAi	kétohexokinase	Diabète / obésité	Ph I en cours
Olpasiran	RNAi	LPa Apo(a)	Dyslipidémie	Ph III en cours
Olezarsen	ASO	ApoC-III FCS	Dyslipidémie	PhIII, FDA OK
Volanesorsen	ASO	ApoC	hyperchylomicronémie familiale	AMM
Pelacarsen	ASO	LPa Apo(a)	Dyslipidémie	Ph III en cours
Mipomersen	ASO	ApoB	Dyslipidémie	Ph III
Fesomersen	ASO	Facteur XI	Coagulation	Ph I-II
IONIS-AGT-LRX IONIS904	ASO	Angiotensinogène	HTA, HFrEF	Ph I-II



Conclusions

- **Nouvelle « boîte à outils » permettant d'altérer le métabolisme hépatique**
- **Principaux outils : ASO, SiRNA**

- **Amélioration des plateformes :**
 - Iv => sc
 - Espacement des doses
 - Amélioration de la sécurité ++ (moins d'effets non spécifiques)

- **Nécessite une connaissance de la physiopathologie de la maladie ciblée**

- **Nouveaux outils : Crispr Cas9, SiRNA combinés, antidote...?**
- **Applications CV nombreuses: HTA, diabète, dyslipidémie, coagulation**

Merci pour votre attention