



# Déclaration de conflits d'intérêt

J'ai eu au cours des quatre dernières années une affiliation ou des intérêts (financiers ou de nature non-pécuniaire) avec la ou les société(s) suivantes :

Nom de la Société	Type d'affiliation	Date - Période
PFIZER	Soutien institutionnel de recherche, Expertise	2010 à ...
ALNYLAM	Expertise	2010 à ...
IONIS	Type d'affiliation	2010 à ...
NEURIMMUNE	Expertise	2014 à ...
AKCEA	Soutien institutionnel de recherche, Expertise	2014 à ...

# Les amyloses cardiaques

Thibaud DAMY

Centre de Référence Amyloses Cardiaques

AP-HP - Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor - Créteil



**CENTRE DE RÉFÉRENCE  
AMYLOSES CARDIAQUES**

RÉSEAU AMYLOSE MONDOR-FILIÈRE CARDIOGEN

[www.reseau-amyllose.org](http://www.reseau-amyllose.org)



# Les objectifs

- 1 Les différentes méthodes d'évaluation diagnostique permettant de classifier les types d'amyloses cardiaques et savoir les interpréter
- 2 Enumérer les traitements cardiolologiques pharmacologiques et/ou non pharmacologiques recommandés pour prévenir l'insuffisance cardiaque et le risque de mort subite.
- 3 Énumérer en les argumentant les traitements spécifiques des différents types d'amylose et leur rapport bénéfice/risque notamment sur la réduction de la morbidité et de la mortalité.

# Introduction Physiopathologie et prévalence des amyloses cardiaques

Thibaud DAMY

Centre de Référence Amyloses Cardiaques

AP-HP - Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor - Créteil



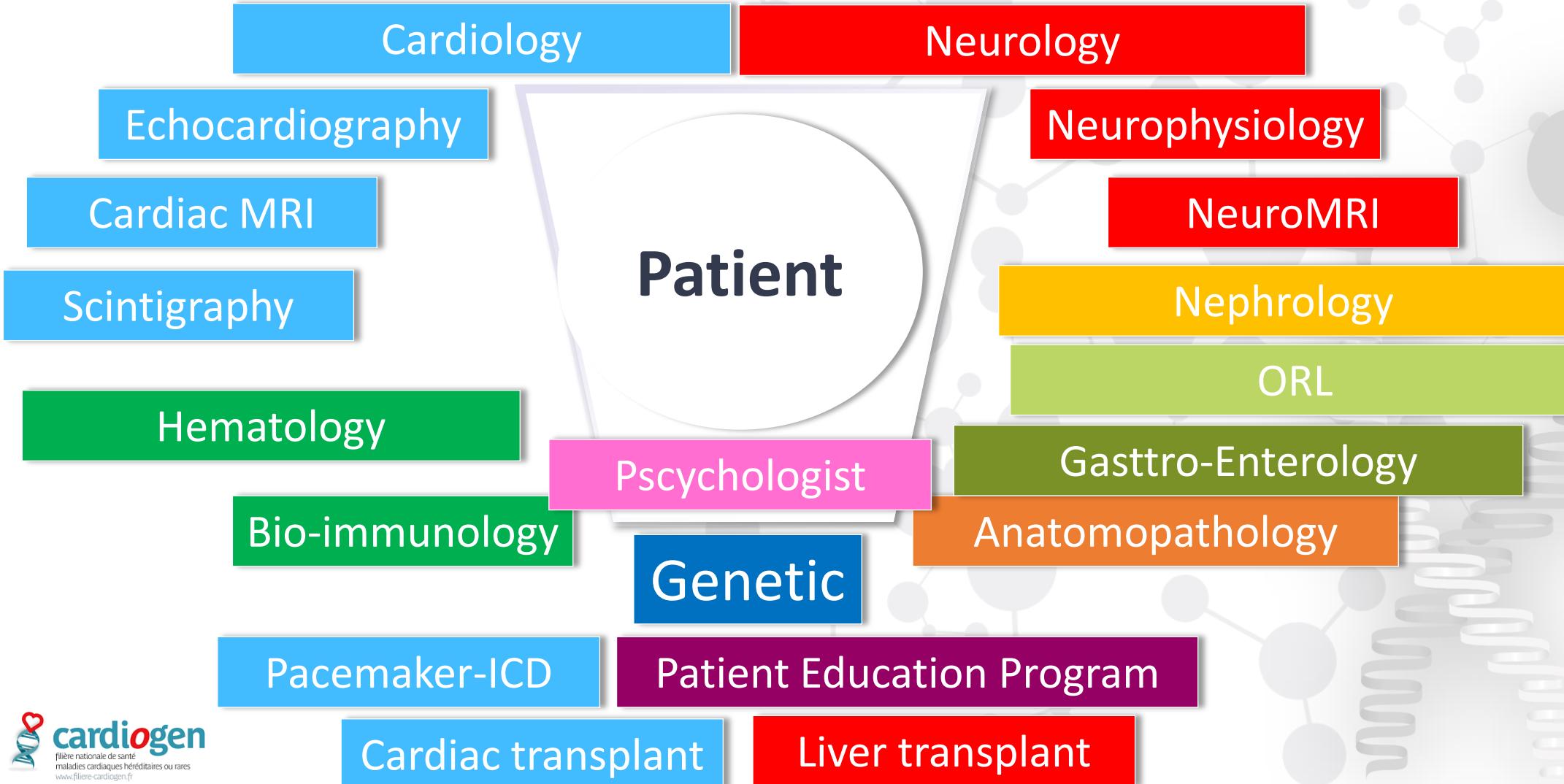
**CENTRE DE RÉFÉRENCE  
AMYLOSES CARDIAQUES**

RÉSEAU AMYLOSE MONDOR-FILIÈRE CARDIOGEN

[www.reseau-amyllose.org](http://www.reseau-amyllose.org)

# Multidisciplinary Team

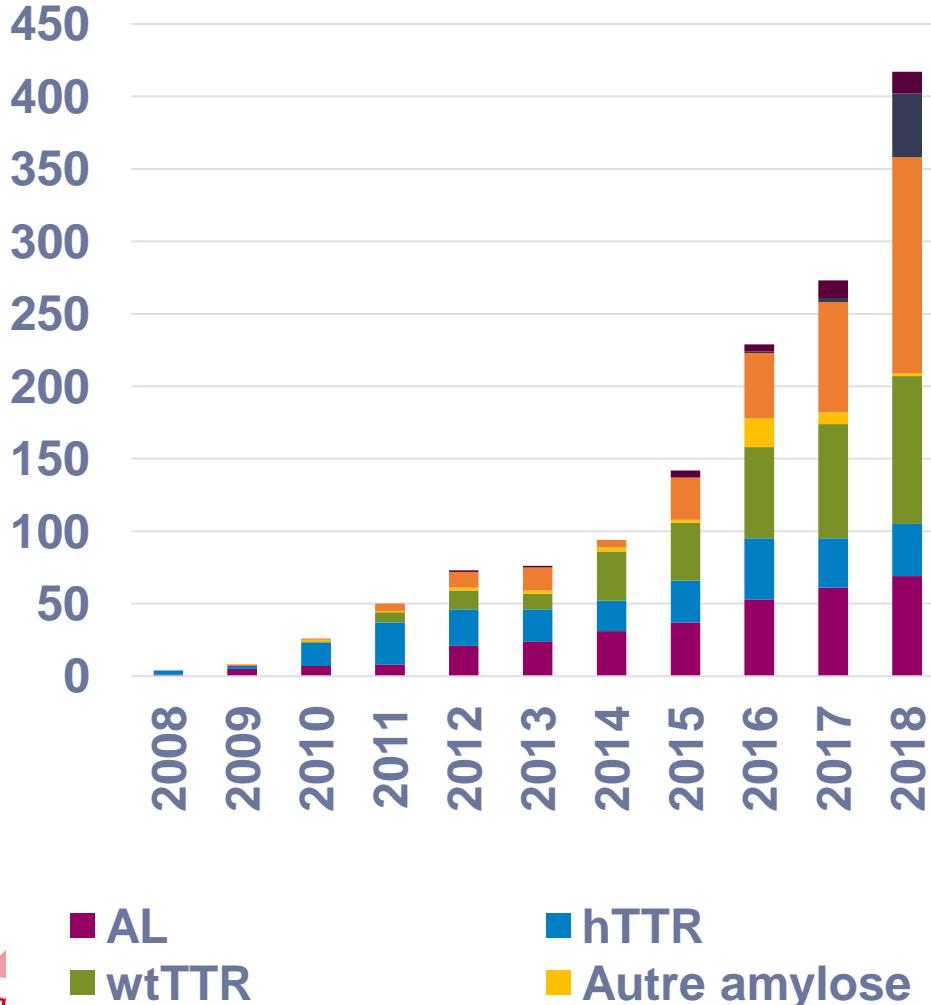
## Amyloidosis Mondor Network





# Incidence of Patients referred to the Cardiac Amyloidosis Reference Centre

01/10/2020

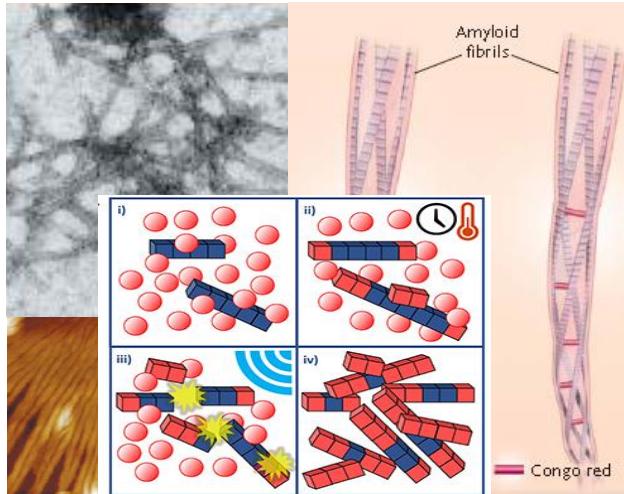


- 2979 patients referred for suspicion of amyloidosis, 93% by cardiologists.
- 60 Patients in evaluation for suspicion of CA.
- 418 AL
- 602 ATTRwt
- 303 ATTRv symptomatic
- 69 ATTRv carrier
- 58 ATTR waiting for genetic testing...
- 35 AA,...20 Afib, ApoaA, ApoA2...
- 37 Undergoing Genetic Counceling,

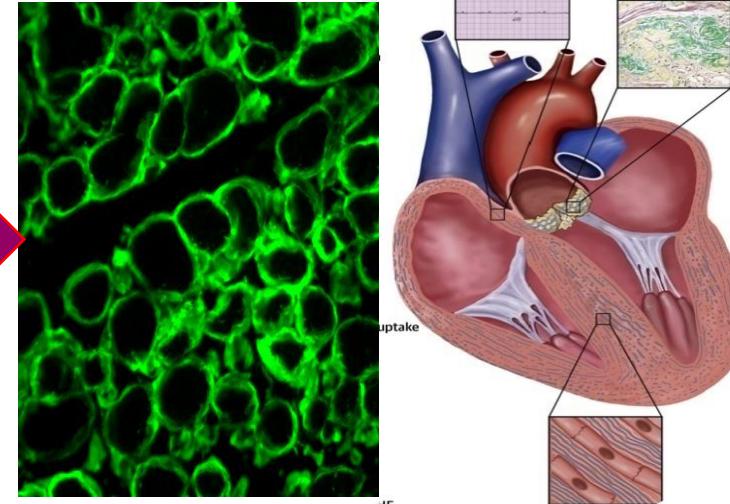


# Amyloidosis: Definition and physiopathology

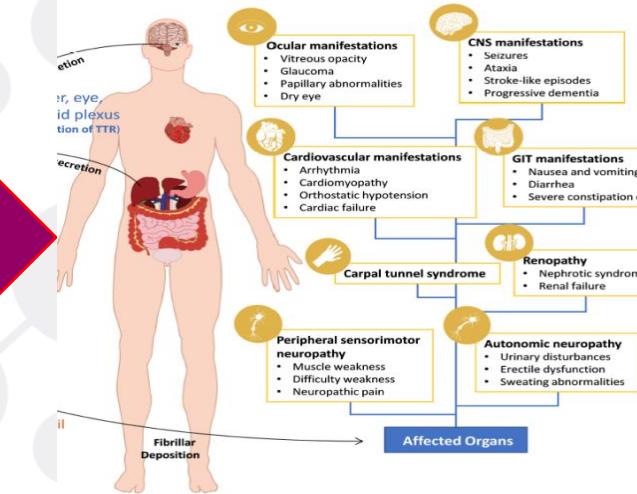
## Amyloid Fibrils



## Organs infiltration



## Human Disease



Amyloid fibrils : >20 Proteins  
Non Immunogenic++++  
Associated with Aging-Process

**Dynamic progress+++**

Extracellular infiltration  
 ↗ Cellular death  
 ↗ Stiffness : CMR  
 ↗ Thickness : LVH  
 ↘ Stroke volume  
 ↘ Cardiac Output

Extracardiac Sd  
 Heart Failure  
 Conduction D  
 Rhythm D  
 Death



# Cardiac phenotype and prognosis

## Physiopathology

INCREASE CARDIAC STIFFNESS

+

INCREASE LV WALL THICKNESSES

+

DECREASE OF VENTRICULAR CAVITIES SIZE



## Phenotype

« HYPERTROPHIC » CARDIOMYOPATHY

+

RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY

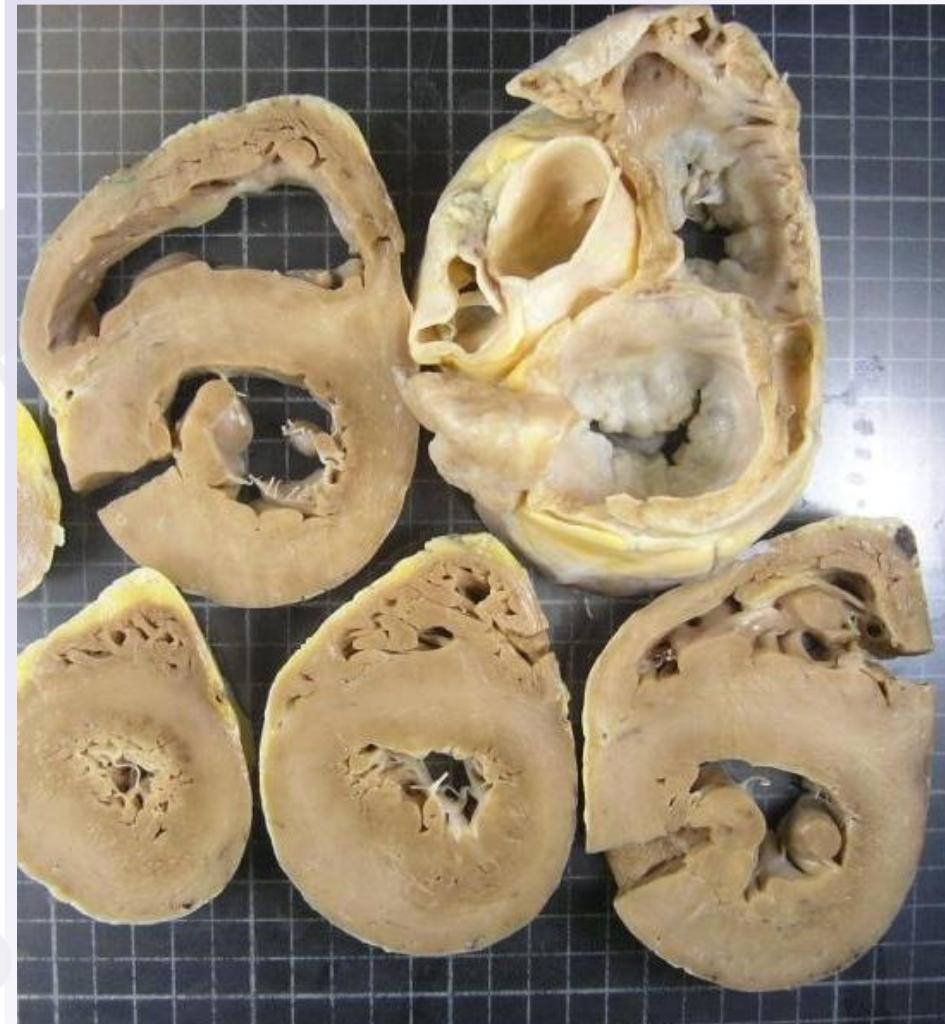


## Consequences

SEVERE HEART FAILURE

BAD PROGNOSIS

<30-40% Alive at 3 years



TTR-amyloidosis-Val122Ile homozygote  
After Heart and liver transplant



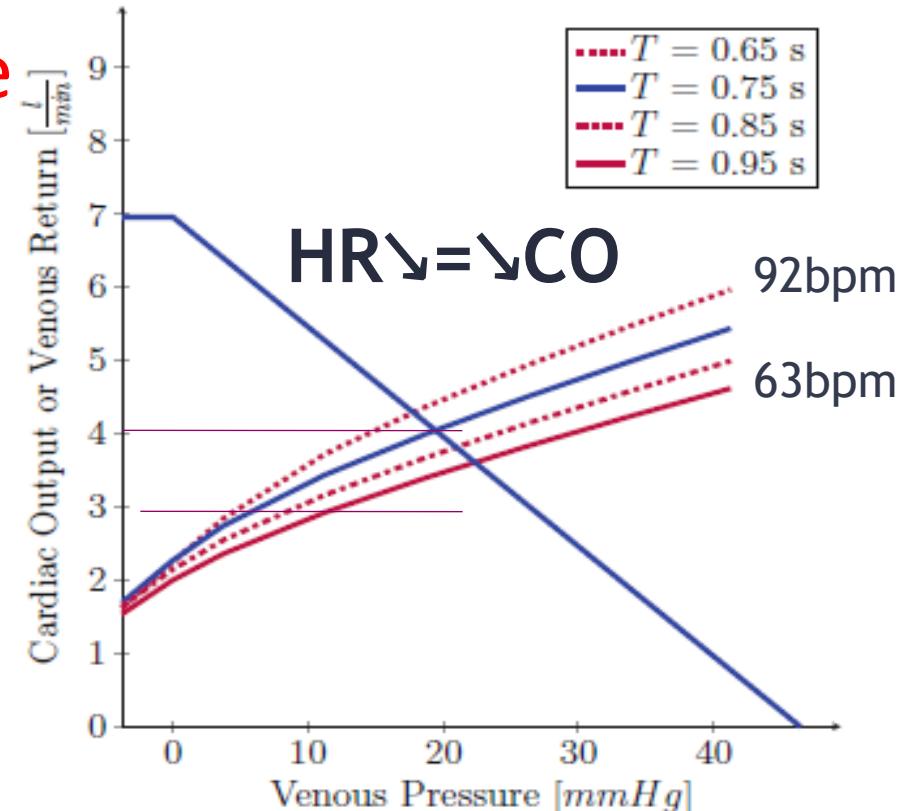
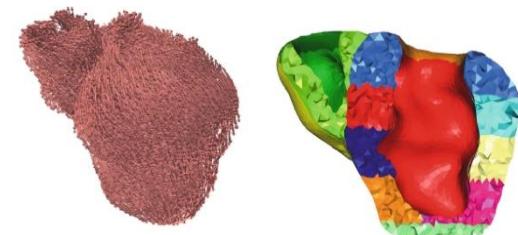
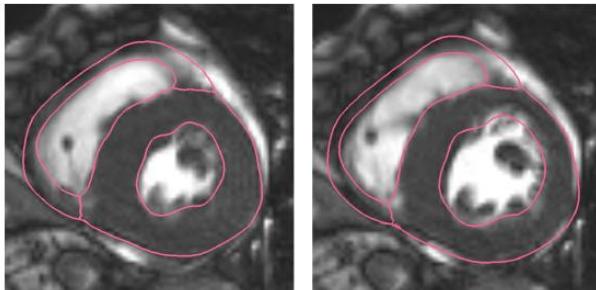
# Patient - Specific Biomechanical Modeling of Cardiac Amyloidosis, A case Study

D. Chapelle, A. Felder, R; Chabiniok, A. Guellich, J-F Deux and T. Damy



- Low Stroke Volume
- No preload reserve
- HR dependency

$$\text{CardiacOutput} = \text{HeartRate} \times \text{SV}$$





# Amyloidosis Classification and Cardiac forms

ACQUIRED

HEREDITARY

2

WT-TTR

Wild type Transthyretin or  
Senile Systemic Amyloidosis

3

AL  
Light Chain

AA  
Maladies inflammatoires

1

mTTR

Hereditary TTR

Fibrinogen

Gelsolin

ApoA1

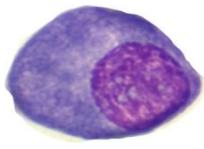
ApoA2

Lysozyme

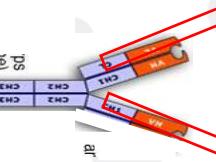
Cystatin C



# AL -CA: Gammopathy and myeloma

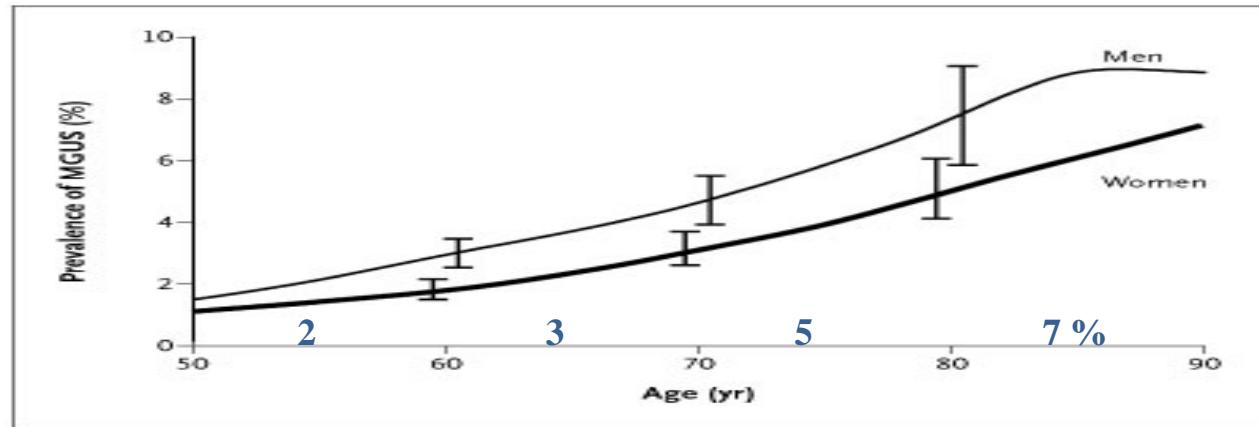


Lymphocyte



CLL

Lambda>kappa



Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance  
RA. Kyle et al New Engl J Med 2006



Fibrilles amyloïdes



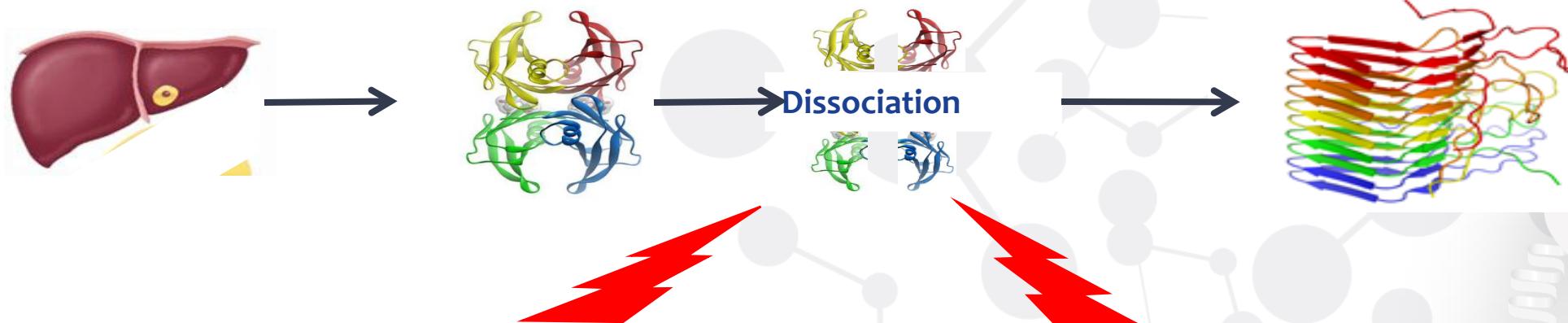
- AL-Amyloidosis: Over production of one type of light chain (Lambda>Kappa) by Lymphocytes

- AL-CA with HF symptoms without treatment = DEATH in 6months

•AL-CA = EMERGENCY! ; PROGNOSTIC = MAYO STAGING



# Transthyretin CA Definition and Physiopathology

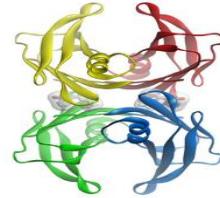


Hereditary : hTTR  
Autosomal dominant  
120 mutations  
HEART>>>nerve

Senescence or Wild-Type : wtTTR  
« Cardiac Alzheimer »  
¼ of 80yrs old with TTR amyloid deposits in the heart



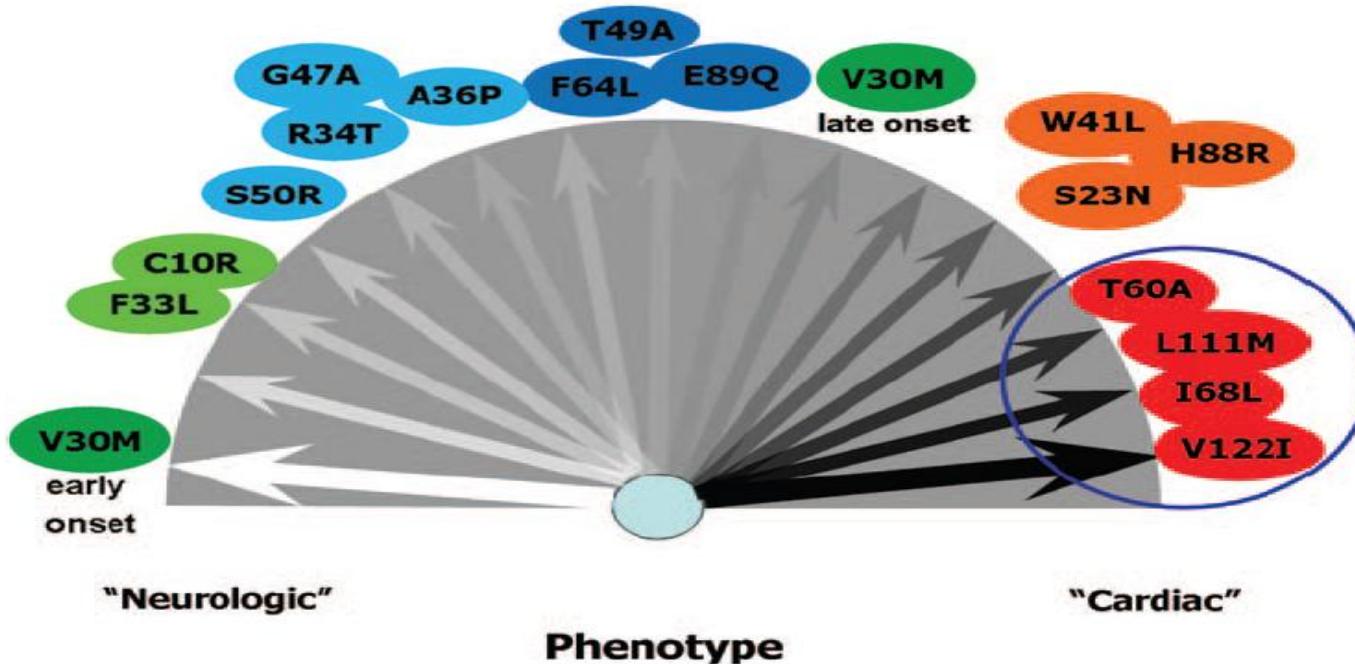
# mTTR-CA: Hereditary TTR-CA



ional

- Transthyretin gene (*Chromosome 18; 4 exons*).
- Autosomal Dominant
- >100 mutations

## Genetic sequencing



3.6% of Africans-Americans!  
VAL122ILE

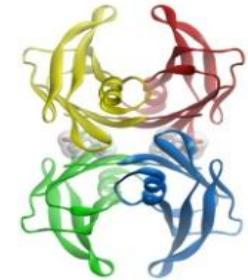
Rapezzi C et al, Eur Heart J 2013



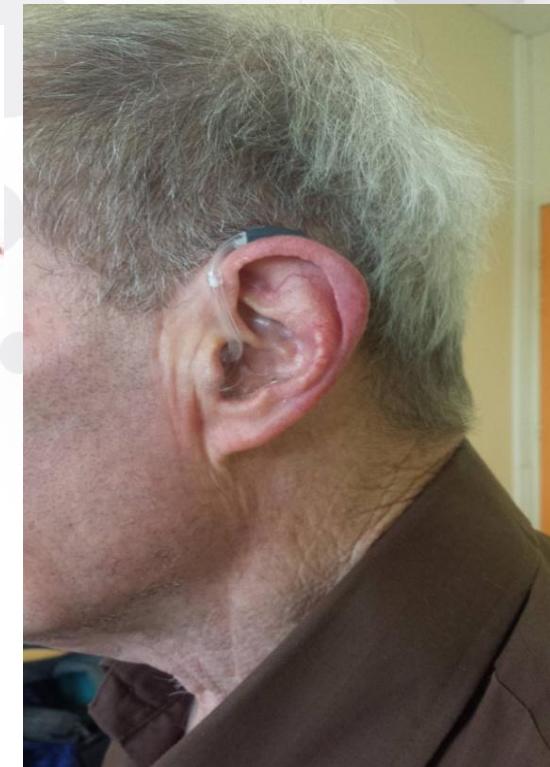
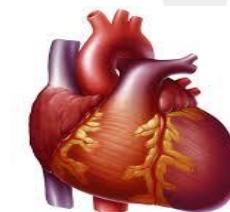
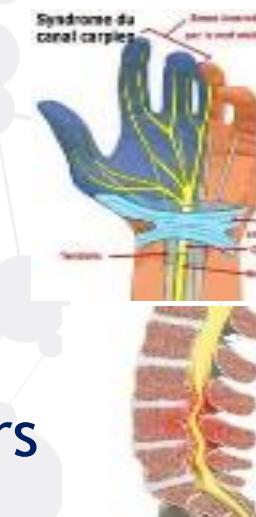
[www.malabio.org](http://www.malabio.org)



# Senile Systemic Amyloidosis : WT-TTR

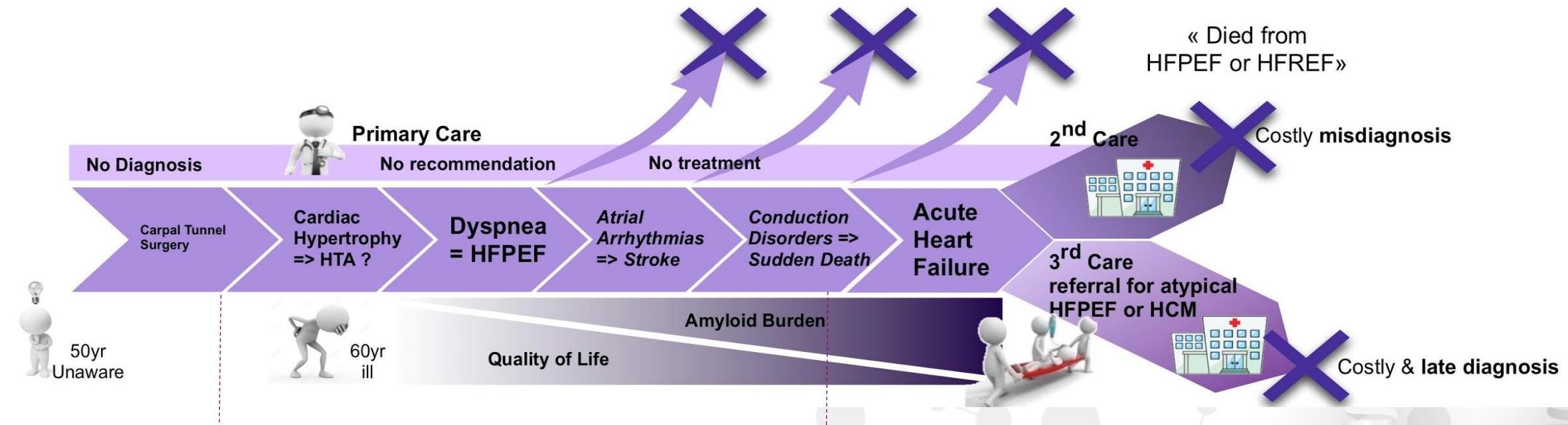


- Prevalence :
  - ATTR Deposits in the heart : 25% of subjects older > 80y  
WT-TTR = « Cardiac Alzheimer disease »
  - WT-TTR CA : Prevalence underestimated in Cardiology Setting
  - Men > Women
- Physiopathology unknown : CV Risk factors or Disease?
- Diagnosis : TTR-CA with no TTR gene mutation
- History Amyloid Infiltration occurs Several Years before CA in
  - Carpal Tunnel = Syndrome and Surgery.
  - Lumbar Spinal = Stenosis.





# Natural History of TTR-CA



NOT DIAGNOSED

LATE OR MIS DIAGNOSIS  
UNDERSTIMATED

NO CARDIAC INFILTRATION

MILD CARDIAC INFILTRATION

SEVERE CARDIAC INFILTRATION

CARDIAC SYMPTOMS AND IMAGING ABNORMALITIES



# The “mimicked” FACE of CA in Cardiology

Réseau Amylose  
Mondor  
Centre de Référence National  
des Amyloses Cardiaques

Hypertensive  
Cardiopathy

HCM

RCM

HFPEF  
With Cardiac Hypertrophy

HFREF  
With Cardiac Hypertrophy

Aortic  
Stenosis

Atrial Fibrillation  
Flutter

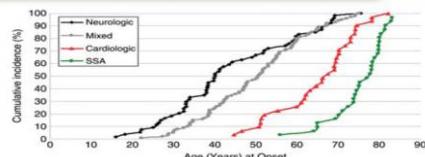
AVBlock

Pseudo SCA with  
No chest pain  
Q waveTropo+

DYSPNEA + LVH

No improvement after treatment ; Aggravate on Betablocker

Age –Elderly TTR



Cardiac Amyloidosis ?

ExtraCardiac  
Signs?

Gender

Rapezzi C et al, Eur Heart J 2013

Ando Y, Orphanet journal of Rare Diseases 2013

Ethnicity



Black/ Portuguese, Swedish/ Japanese  
« Non endemic » ethnicity



# History and Symptoms

- **Cardiac History:**
  - AHF
  - Flutter, Atrial fibrillation (atrial amyloid deposits)
  - Atrio Ventricular block, AVB 1, AVB2, AVB3: PM implant?
- **Extra Cardiac History:**
  - Family...: missing in Elderly patients
  - Carpal tunnel syndrome / Surgery
  - Spinal lumbar stenosis
- **Clinical signs :**
  - Oedema
  - Jugular distension...

Look like  
« Normal » HF patient



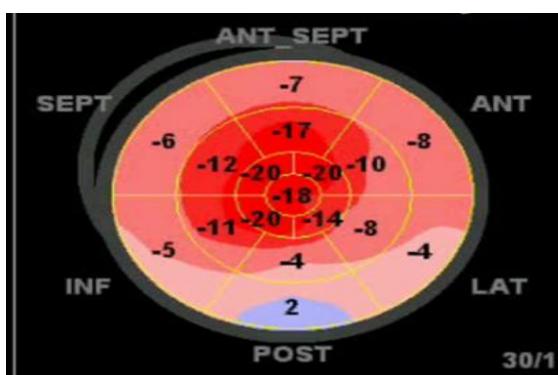
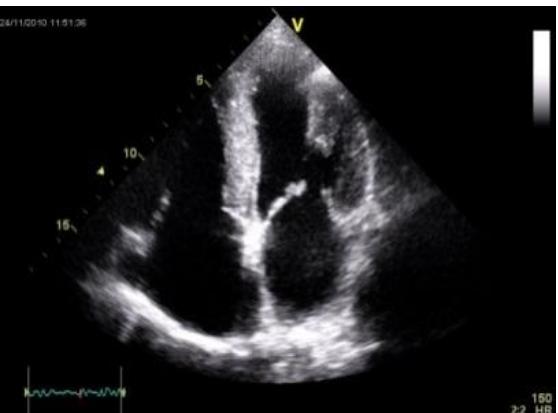
# Les atteintes extracardiaques (non exhaustives)

Organes du plus visible au moins visible	Symptômes et signes cliniques	Conséquences
Cardiaque	Essoufflement, Malaise, Syncope	Ins Card, Décès Subit
Nerf périphérique (petites fibres)	Dys-Par-esthésie, déficit sensitif puis moteur, ataxie	Douleur, limitation mobilité, chute ↳QDV, complications décubitus
Nerf du Système Nerveux Autonome	hypoTA, Diarrhée, Gastroparésie, impuissance...troubles urinaires et fécaux	↳QDV, chute, dénutrition
Synoviale Canal Carpien	Paresthésie, déficit moteur	↳QDV
Ligament Jaune (Canal Lombaire)	Déficit sensitivoMoteur, Ataxie	↳QDV, douleur, limitation mobilité, chute
Synoviale doigt	Doigt à ressaut	Maladie de Dupuytren
Sphère ORL	Perte du goût, dysphonie, surdité	Dénutrition, ↳QDV, désociabilisation
Œil	Dépôts, glaucome	Perte de l'acuité visuelle
Peau	Ecchymoses des Paupières, Purpura	Esthétique
Langue, muqueuses	Macroglossie,...goût, bouche sèche, pâteuse	Dénutrition, ↳QDV,
Rein	Sd Néphrotique	Ins Rénale, Dénutrition, infection...thrombose
Foie	Cholestase	+++



# SSA cardiac phenotype... A cardiac story!

- Elderly patients with a « cardiac history »
- Dyspnea and HF clinical signs
- Q waves
- Biventricular Hypertrophy with E/A>2



2003 : Rupture du Sus-épineux gauche  
2006 Intervention sur canal lombaire étroit  
2006 Maladie de Dupuytren  
2008 Intervention successive sur les deux canaux carpiens.  
2008 CMH découverte à l'échocardiographie.  
2009 AcFA paroxystique  
2011 Fibrillation atriale faisant découvrir une CMH à l'IRM cardiaque : DTDVG à 45mm; SIV à 23mm Paroi latérale à 21mm, FEVG 52%, contraste intramyocardiques en mottes évoquant des "plages de fibroses cicatrielles.  
2011 Juin Coronarographie : pas de sténose coronaire lésion NS de l'IVA  
2011 Juillet CEE et mis sous Cardensiel et Cordarone  
2012 Juin : Nouvelle Cardioversion après passage en FA, récidive rapide 2012 juin : 3ème Cardioversion  
2013 4ème cardioversion : Echec: FA permanente.  
2015 Décembre : Décompensation Cardiaque : OAP.  
2015 Décembre : Implantation d'un DAI triple  
2016 Découverte d'un pic monoclonal IgM Kappa.  
2016 Apparition d'une surdité  
**2017 :** Stade II de la NYHA, ETT: SIV 18mm, PP 20mm, FEVG 30% : Suspicion d'amylose TTR ou AL



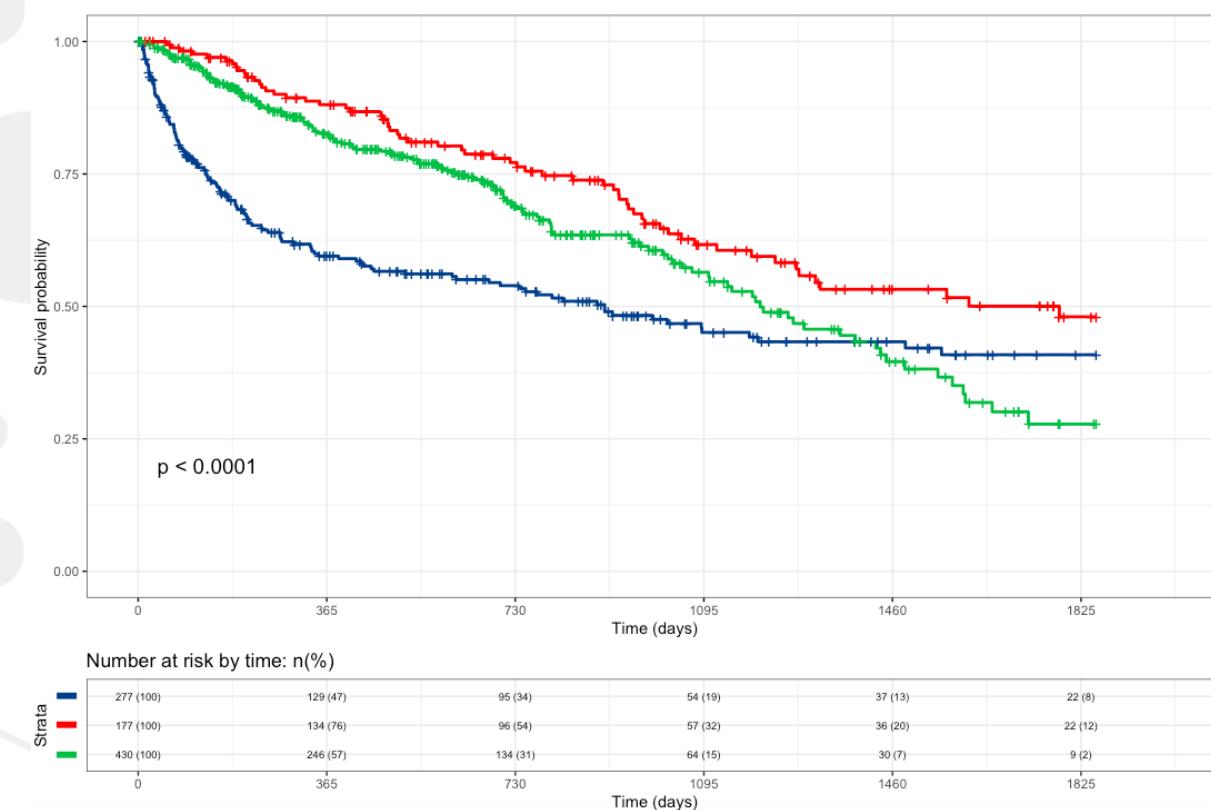
# Natural History of ATTR-CA

	AL (N=277)	ATTRv (N=177)	ATTRwt (N=430)	Total (N=884)	p value
<b>Age</b>	67 (11)	72 (11)	81 (7)	75 (11)	< 0.01
<b>SBP</b>	114 (19)	124 (22)	130 (20)	124 (21)	< 0.01
<b>GS</b>	11 (4)	11 (5)	10 (4)	11 (4)	< 0.01
<b>NTproBNP</b>					< 0.01
Median	4643	2190	3216	3263	
Q1, Q3	2050, 10328	785, 4687	1615, 5709	1535, 6399	
<b>TnT</b>					< 0.01
Median	74	61	64	66	
Q1, Q3	45, 123	30, 87	42, 94	41, 101	

L'espérance de vie d'un homme de 81 ans est de 8 ans et 2 mois (8,24).

L'espérance de vie d'une femme de 81 ans est de 10 ans et 2 mois (10,2).\*

\* Issue des Tables de Mortalité de l'INSEE 2014.





# Les objectifs

- 1 Les différentes méthodes d'évaluation diagnostique permettant de classifier les types d'amyloses cardiaques et savoir les interpréter
- 2 Enumérer les traitements cardiolologiques pharmacologiques et/ou non pharmacologiques recommandés pour prévenir l'insuffisance cardiaque et le risque de mort subite.
- 3 Énumérer en les argumentant les traitements spécifiques des différents types d'amylose et leur rapport bénéfice/risque notamment sur la réduction de la morbidité et de la mortalité.



# Biomarqueurs, ECG et Imageries Cardiaques



## ECG

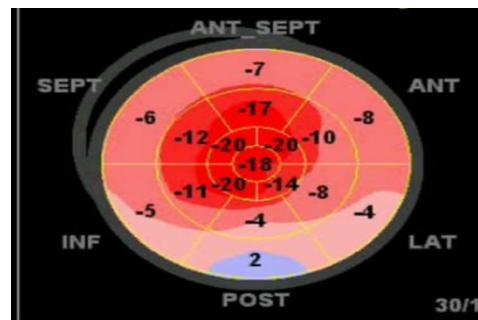
- Microvoltage
- Onde Q

## ECHO



## Biomarqueurs

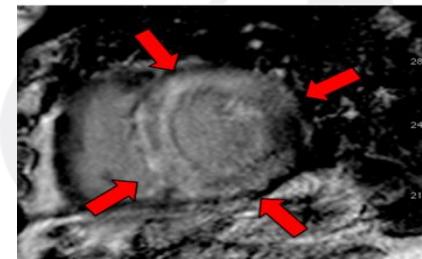
- NTproBNP
- Troponine



- Hypertrophie biventriculaire
- Profil restrictif
- Anomalie du Strain global
- Aspect « apical sparing »

## IRM

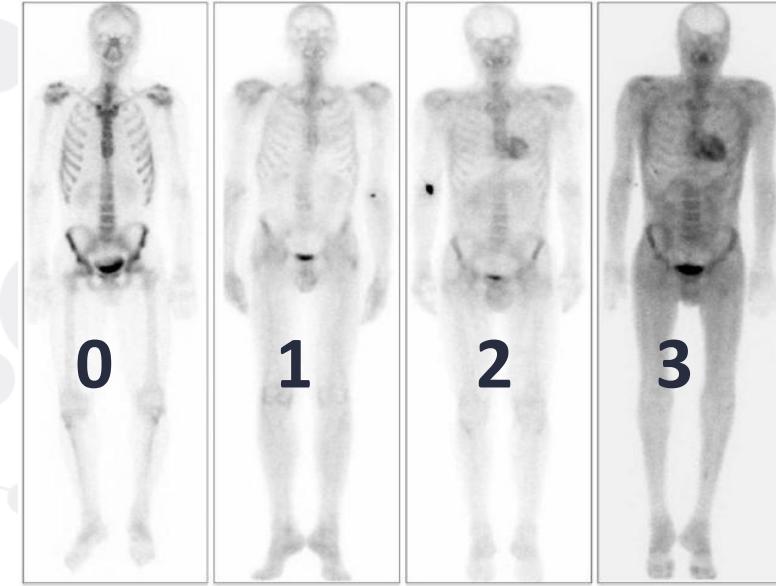
Diffuse enhancement



Subendocardial enhancement



## Scintigraphie



- Réhaussement Tardif diffus ou circonferenciel

- Fixation cardiaque avec Score Visuel de Perrugini  $\geq 2$  = Amylose TTR
- Absence de Fixation : Ne permet pas d'éliminer une amylose AL



# Immunobiologie

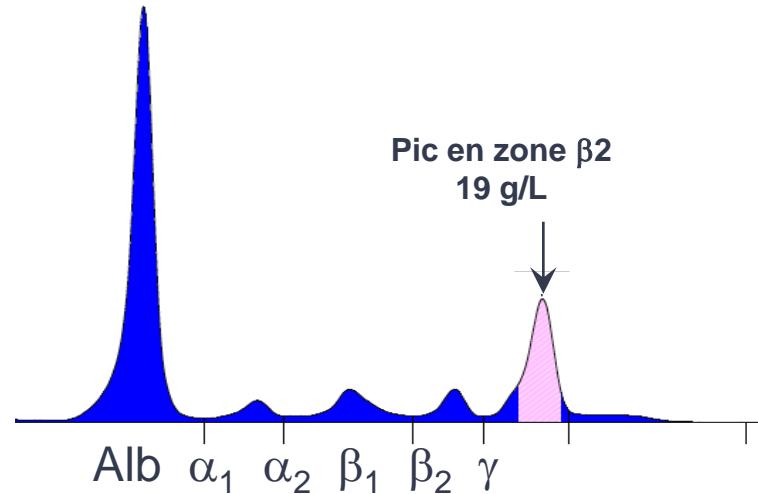
MR GJ

65 ans Amylose Cardiaque

Réseau Amylose  
Mondor  
Centre de Référence National  
des Amyloses Cardiaques

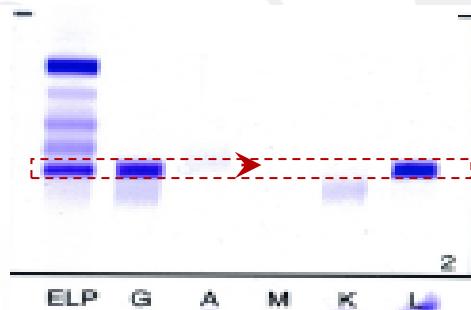
SANG

## Electrophorèse



## Immunofixation

IgG lambda  
Pas de chaîne légère libre monoclonale détectable



## Dosage des CLL

Excès de  $\lambda$

$\kappa = 25 \text{ mg/L}$   
 $\lambda = 147 \text{ mg/L} (\nearrow)$   
Ratio = 0,17

URINE

Protéinurie normale (0,10 g/24h)

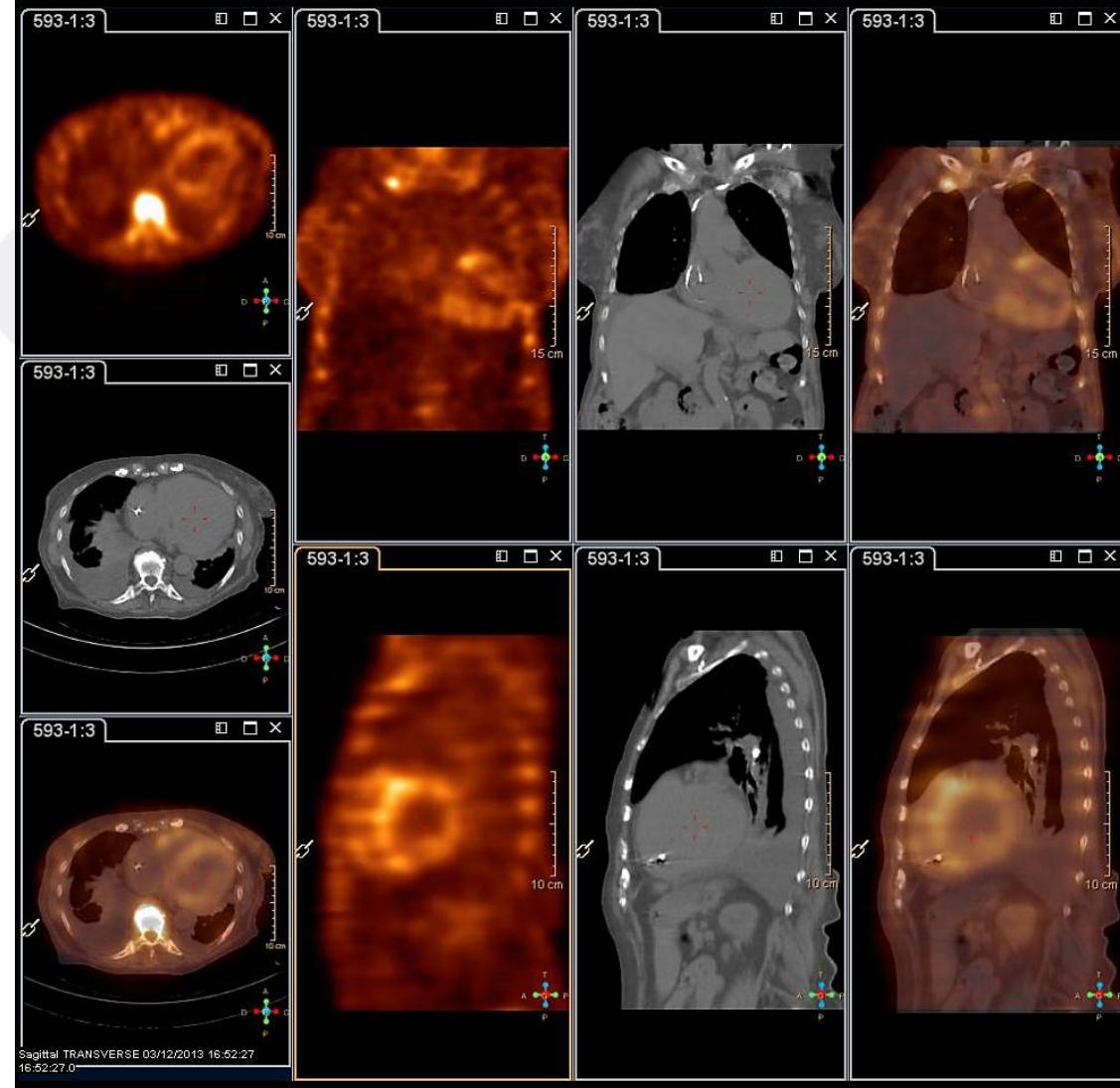
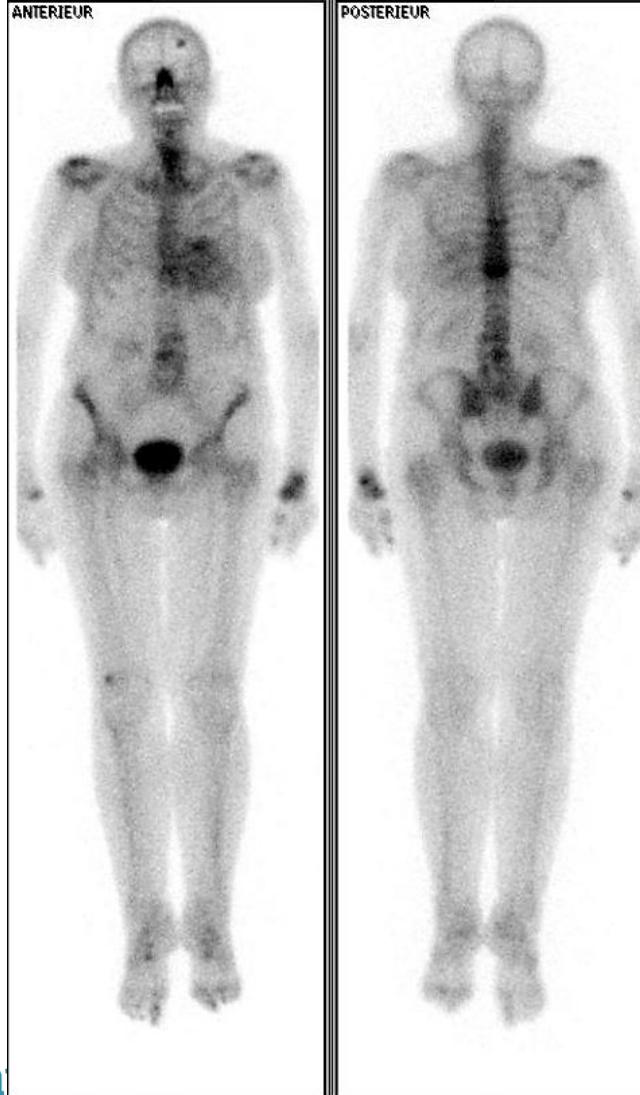
Absence de CLL monoclonale (Bence-Jones)

maladies rares

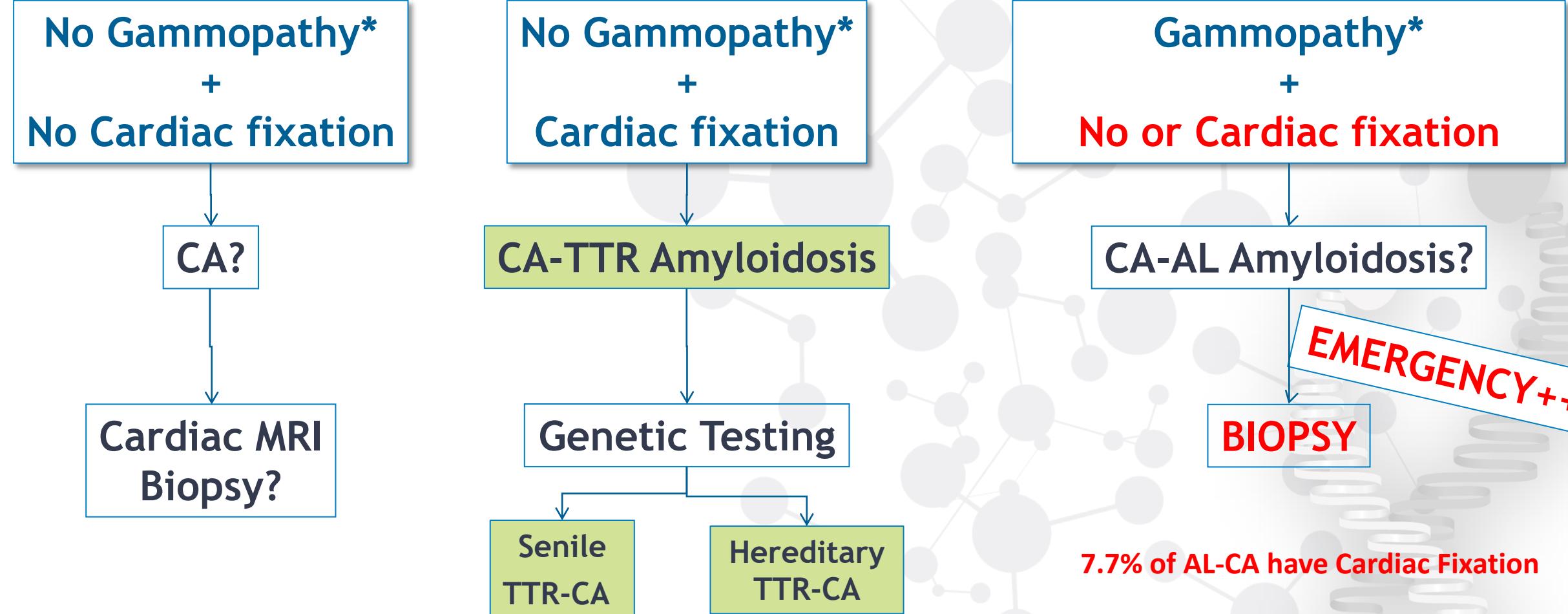
cardiogen  
Filière nationale de santé  
maladies cardiaques héréditaires ou rares  
www.filiere-cardiogen.fr



# Cardiac scintigraphy with Bone Tracer



# Interpretation of Bone Scintigraphy in case of CA suspicion



\*Gammopathy work-up : -EPP, Immunofixation, light chain dosage, -Bence Jones proteinuria

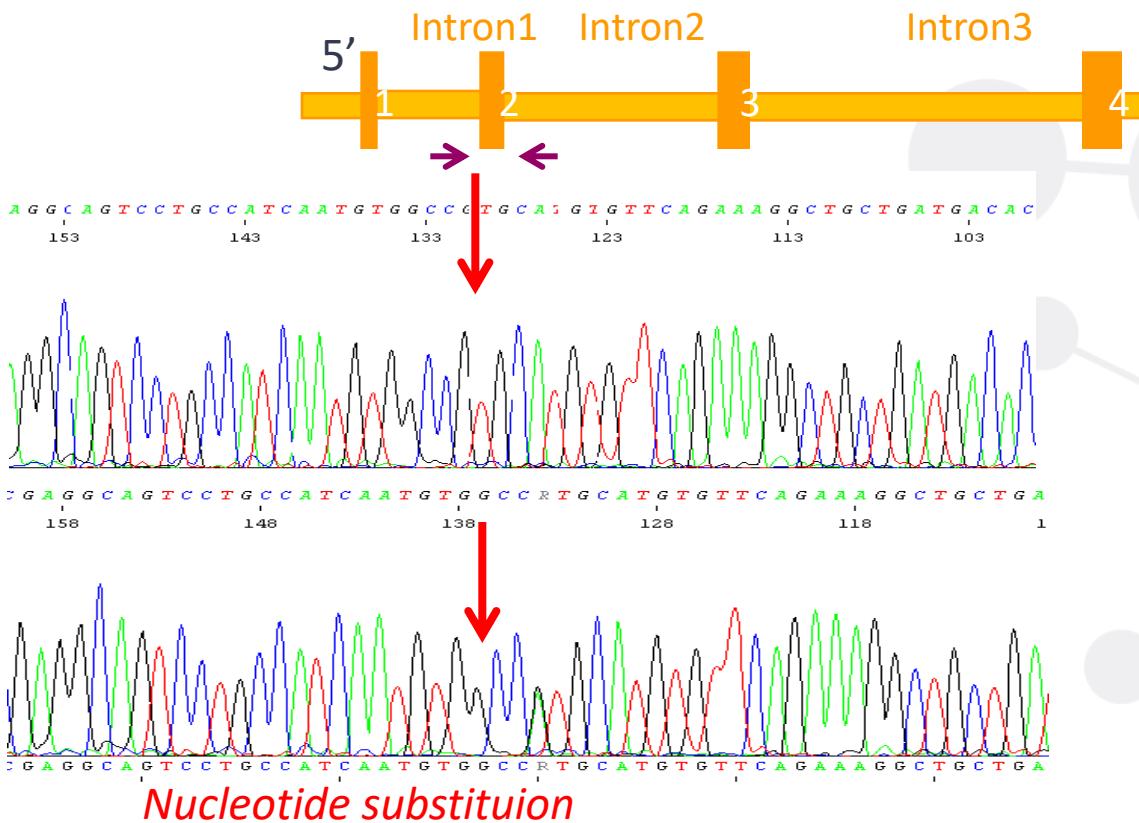


# Diagnostic imageriques des amyloses

	ECG	ECHO	IRM Cardiaque	Scintigraphie Osseuse
<b>AL</b>	Microvoltage	12-14mm Profil restrictif Epanchement	Anomalies Morphologiques  Réhaussement Tardif  T1 mapping élevé	<b>NORMALE dans 93%...</b>
<b>TTR Sénile</b>	BAV1	16-20mm		<b>POSITIVE</b> <b>SI HVG en rapport avec l'infiltration TTR</b>
<b>TTR héréditaire</b>	BAV1	16-20mm		<b>NORMALE si atteinte neurologique cardiaque isolée</b>

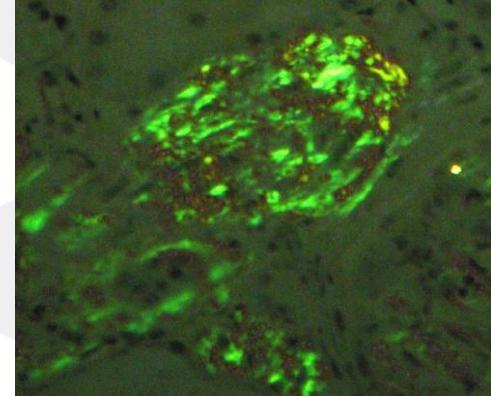
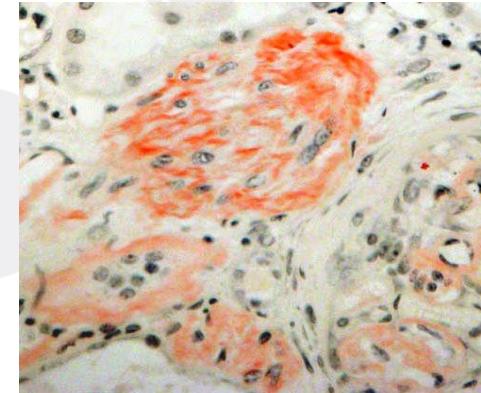
# TTR amyloidosis diagnosis

## Genetic testing : TTR FAC Identification of the TTR Mutation

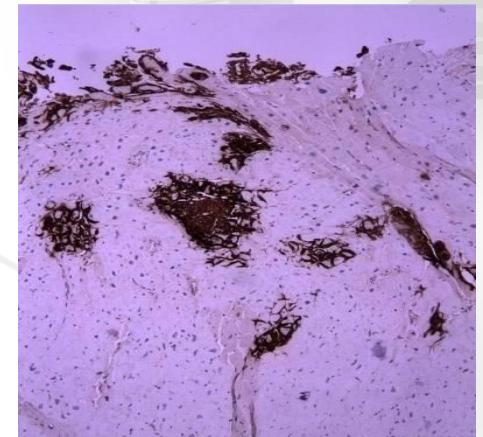
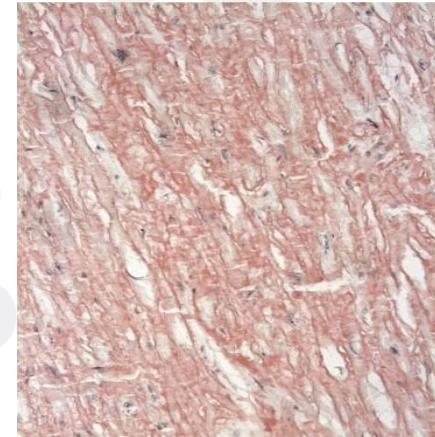


AAT GTG GCC GTG CAT GTG TTC

## TTR diagnosis : Biopsy Extra-cardiac



## Cardiac





# Les objectifs

- 1 Les différentes méthodes d'évaluation diagnostique permettant de classifier les types d'amyloses cardiaques et savoir les interpréter
- 2 Enumérer les traitements cardiolologiques pharmacologiques et/ou non pharmacologiques recommandés pour prévenir l'insuffisance cardiaque et le risque de mort subite.
- 3 Énumérer en les argumentant les traitements spécifiques des différents types d'amylose et leur rapport bénéfice/risque notamment sur la réduction de la morbidité et de la mortalité.



# Cardiac amyloidosis and Guidelines



*Do not apply ESC HF Guidelines*

- Cardiac Infiltration
- Continuous process
- Restriction/Cellular Death



# Treatments of Cardiac Amyloidosis



Treat Organ  
Consequences  
  
Prevent Organ  
Consequences

Stop  
Protein production

Stop/limit  
Amyloid fibrils production

Remove  
Amyloid Fibrils from Organs

AL-CA

ATTR-CA





# Cardiac Management

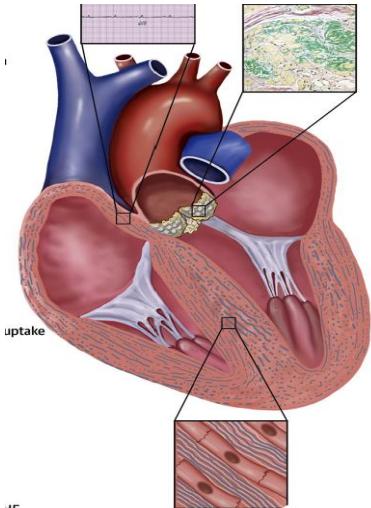
Treat Organ  
Consequences

Prevent Organ  
Consequences

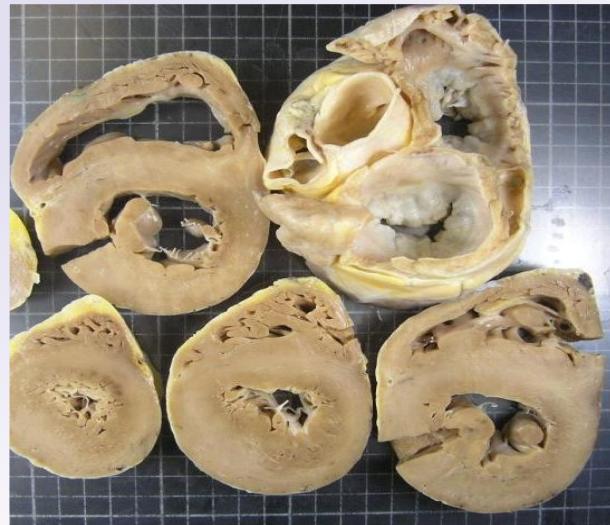
Stop  
Protein production

Stop/limit  
Amyloid fibrills production

Remove  
Amyloid Fibrills from Organs



$$CO = HR \times SV$$



## CHADSTOP

- Conduction : PM/DAI
- High Heart rate
- Anticoagulation
- Diuretic
- STOP : Betablockers, ...

# Cardiac Treatment of CA = CHAD-S-TOP!



- **C:** Prevent conduction disorders/rhythm : PM/ ICD / CRT?
- **H:** Maintenance of HIGH HEART RATE...even if PM needed
- **A:** Prevent cardiac embolism (PE/Stroke...) : ANTICOAGULATION
- **D:** DIURETIC : adapt the dose to volemia.
- **S-TOP:** betablocker, ivabradine, calcium blocker...(+/-ACE).Digoxin: dangerous?

**CHADS-TOP**  
Conduction  
High Heart Rate  
Anticoagulation  
Diuretic  
**S-TOP BB....**

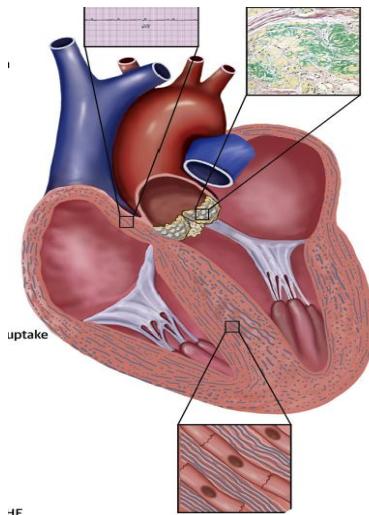


# Cardiac Management : Atrial Fibrillation



Treat Organ  
Consequences

Prevent Organ  
Consequences



Stop  
Protein production

Stop/limit  
Amyloid fibrils production

Remove  
Amyloid Fibrils from Organs

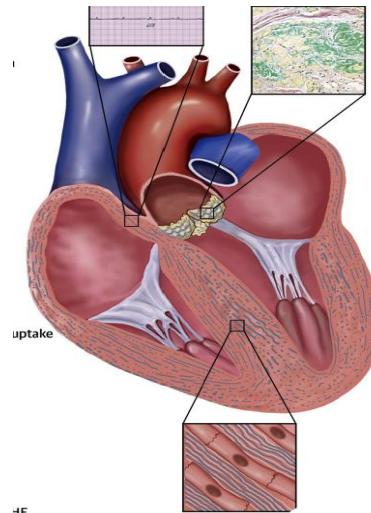
- Anticoagulation : SR with E/A>2...
- Always check thrombus status (TEE CTScan) before cardioversion
- Cardioversion : be careful to bradycardia or sinus dysfonction : cardiogenic shock
  
- Rhythm or Heart Rate Control ? : Depends of the patients.
  - ✓ Some patients do not tolerate Afib : Cardioversion.
  - ✓ Some patients are better in Afib (generally have higher heart rate) : do not decrease HR.



# Cardiac Management : Aortic Stenosis...

Treat Organ Consequences

Prevent Organ Consequences

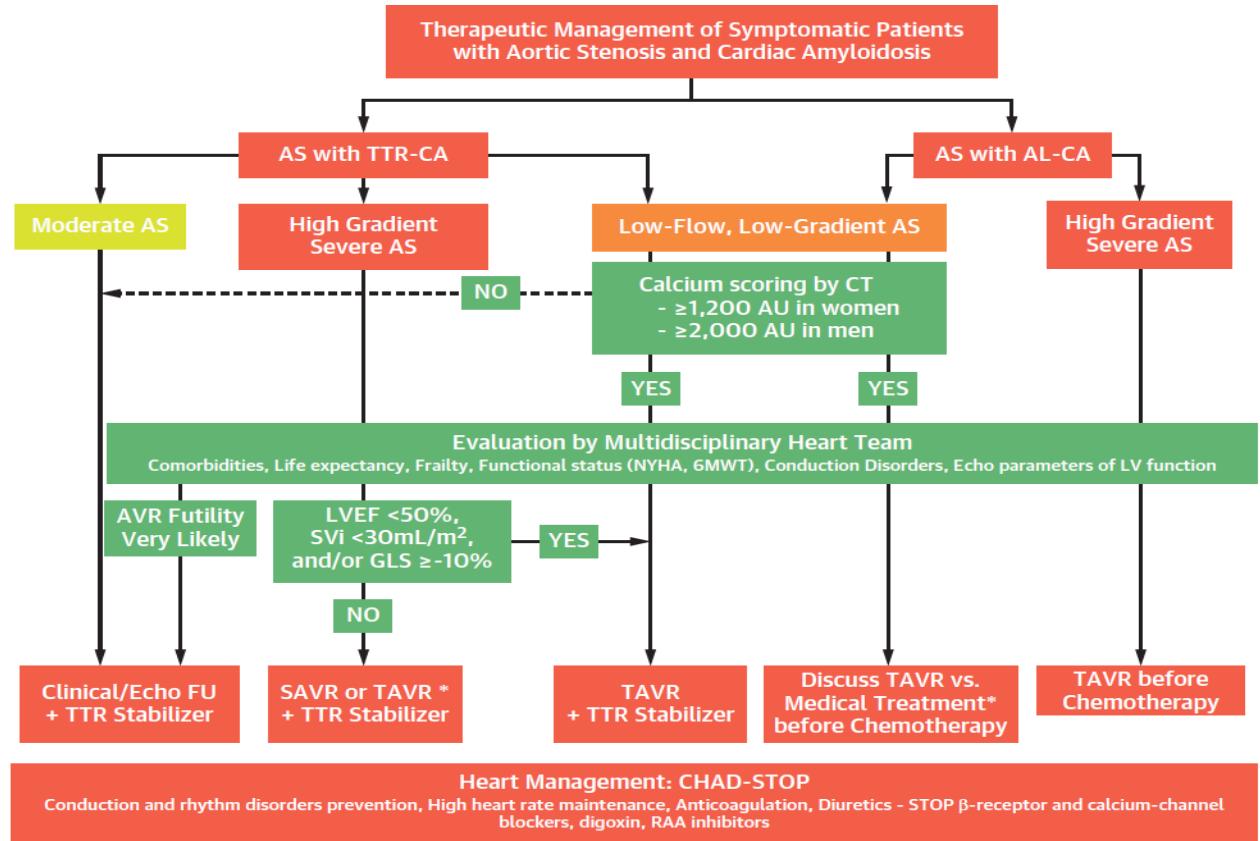


Stop Protein production

Stop/limit Amyloid fibrills production

Remove Amyloid Fibrills from Organs

**FIGURE 6** Proposed Algorithm for the Management of Patients with Symptomatic Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis



# Indications de prothèses dans notre centre de référence

## PM

- Troubles conductifs de haut degré symptomatiques ou non (BAV 3, BAV 2 mobitz 2, BSA complet)
- Troubles conductifs de bas degré symptomatiques ou non (BAV 1, BAV 2 mobitz 1, BBDtc, BBGc, association hémibloc et BAV 1)
- Apparition ou aggravation de troubles conductifs au cours du suivi
- Incompétence chronotrope symptomatique à l'effort (asthénie/dyspnée d'effort) ou au repos (bradycardie sinusale avec  $F_c < 50/\text{min}$  en l'absence de ralentisseurs de la  $F_c$ )
- FA avec cadence ventriculaire lente
- FA avec cadence ventriculaire rapide non ralentissable par un traitement médical maximal et indication d'ablation du NAV
- projet de transplantation hépatique (TTRh)

## DAI

- prévention primaire ( $\text{FEVG} < 35\%$ )
- prévention primaire ( $\text{FEVG} > 35\%$  et critères de gravité à l'appréciation du cardiologue prescripteur)
- amylose AL traitée par chimiothérapie et considérée comme à risque de mort subite par le prescripteur (Europe Staging IIIA)

## LIFE vest

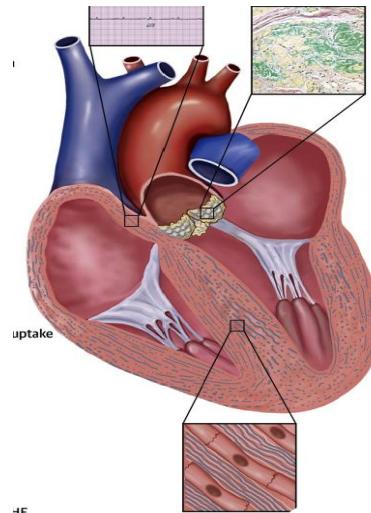
- amylose AL traitée par chimiothérapie (Eur Staging IIIB) pu AL avec atteinte cutanée)



# Cardiac Management : Aortic Stenosis...

Treat Organ Consequences

Prevent Organ Consequences

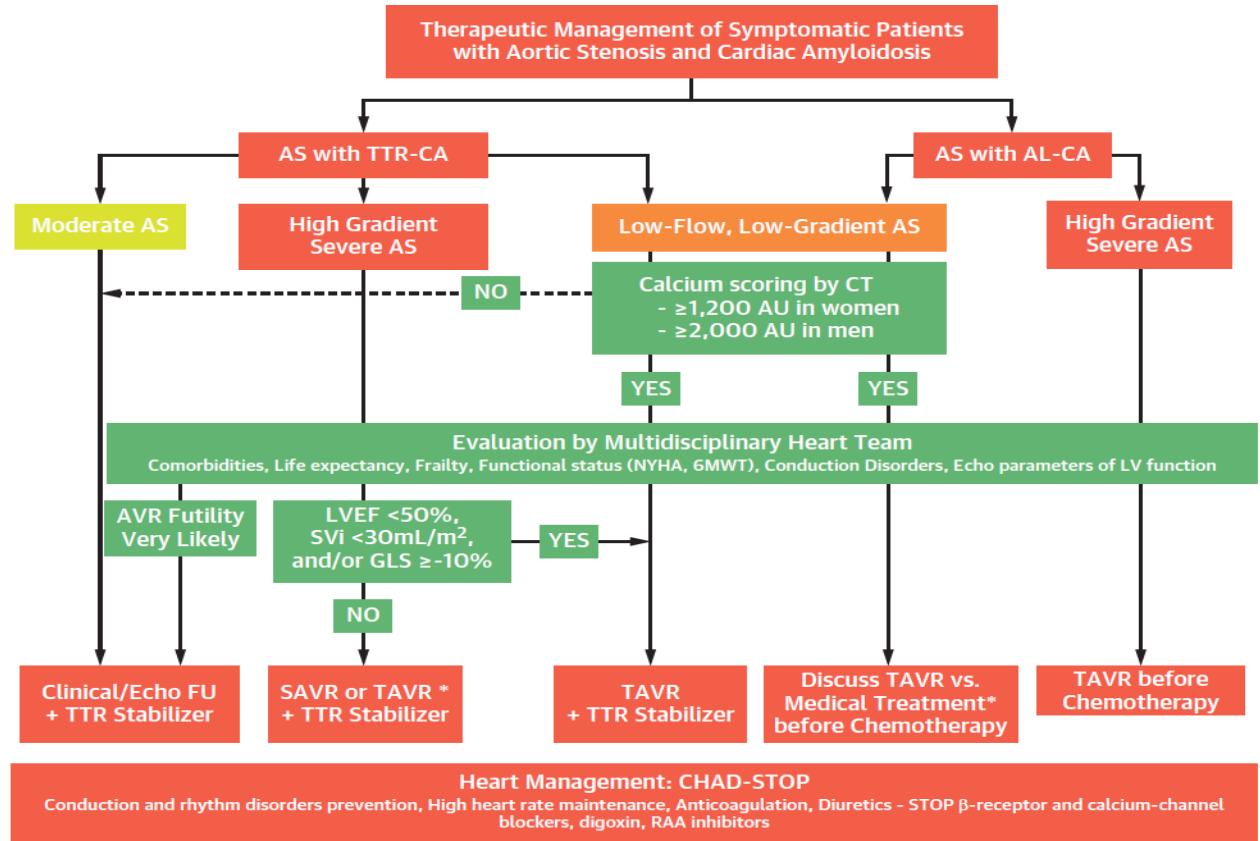


Stop Protein production

Stop/limit Amyloid fibrills production

Remove Amyloid Fibrills from Organs

**FIGURE 6** Proposed Algorithm for the Management of Patients with Symptomatic Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis





# Transplantation Cardiaque et Amylose

- C'est possible et cela marche!
- Il faut anticiper et aller vite dans le bilan.
- Ne pas attendre la réponse de la chimiothérapie pour faire le bilan et préparer le patient...

Critères Idéaux pour la TC	A éviter...
< 65 ans	>65 ans
Bon état général sans ATCD	Comorbidité Importante / Dénutrition
Atteinte cardiaque Isolée	Dysautonomie Importante Sd Néphrotique majeur Amylose Gastrique, Amylose bulleuse
Gammapathie isolée	Score CRAB/ Lésions osseuses
IC stade IV ambulatoire	Choc cardiogénique
Réponse à la chimiothérapie	Non réponse à <u>plusieurs</u> lignes



# Les objectifs

- 1 Les différentes méthodes d'évaluation diagnostique permettant de classifier les types d'amyloses cardiaques et savoir les interpréter
- 2 Enumérer les traitements cardiolologiques pharmacologiques et/ou non pharmacologiques recommandés pour prévenir l'insuffisance cardiaque et le risque de mort subite.
- 3 Énumérer en les argumentant les traitements spécifiques des différents types d'amylose et leur rapport bénéfice/risque notamment sur la réduction de la morbidité et de la mortalité.



# Treatment of AL Amyloidosis

Treat Organ  
Consequences

Prevent Organ  
Consequences

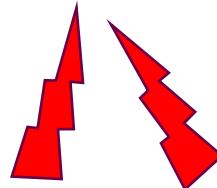
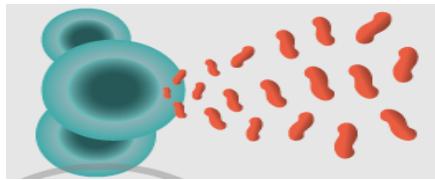
Gammopathy  
Myeloma

Chemotherapies

Stop  
Protein production

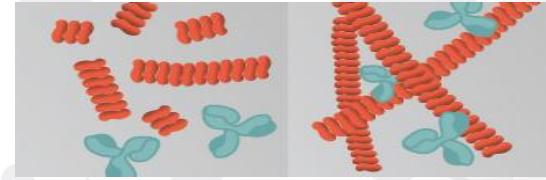
Stop/limit  
Amyloid fibrills production

Remove  
Amyloid Fibrills from Organs



Immunotherapy

Light chain :  
Lambda or Kappa



Amyloid  
Fibrills



# Treatment of TTR Cardiac Amyloidosis



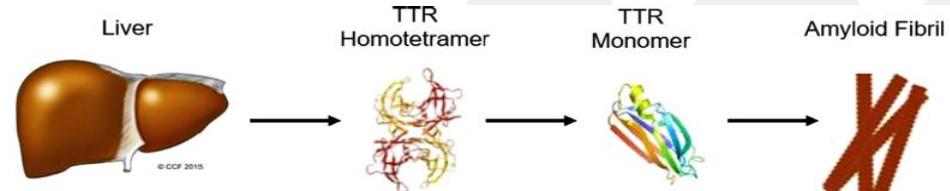
Treat Organ  
Consequences

Prevent Organ  
Consequences

**Stop**  
Protein production

**Stop/limit**  
Amyloid fibrills production

**Remove**  
Amyloid Fibrills from Organs



*Liver Transplantation  
siRNA  
Antioligonucleotide*

**Stabilizers**

Approved for  
ATTR Neuropathy  
In investigation for  
ATTR-CA

Approved for  
ATTR Neuropathy  
And  
ATTR Cardiac Amyloidosis

**Extractors**

In investigation for  
ATTR-CA

**Immunotherapy**  
NI006 : Ac-Anti TTR



ORIGINAL ARTICLE

# Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

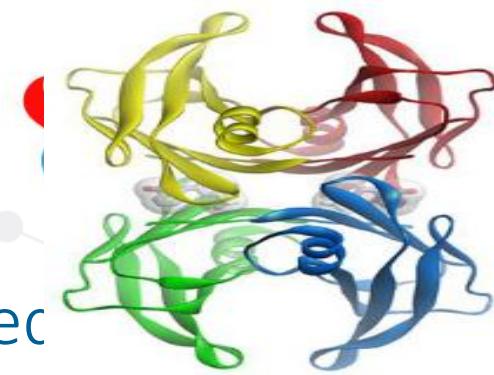
Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D.,  
Balarama Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D.,  
Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D.,  
Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D.,  
Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J.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

Maurer M et al, NEJM 2018



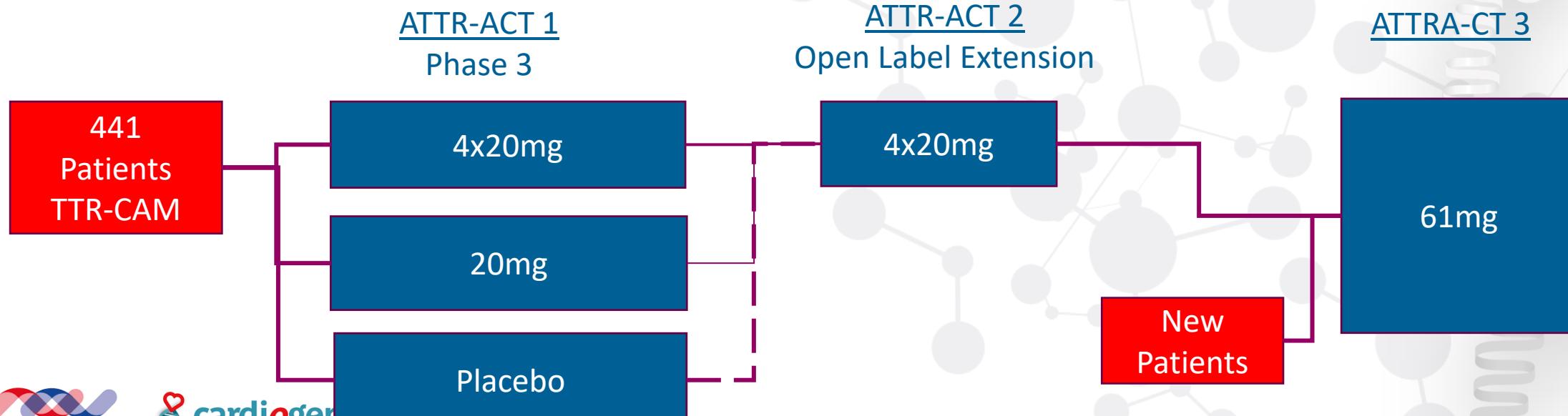


# ATTR-ACT program : Tafamidis



Multicenter, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled randomized trial

441 patients with ATTR-CM were randomized in a 2:1:2 ratio to receive tafamidis 80 mg, 20 mg or placebo for 30 months.





# Methodology (3)

- Double blind, Tafamidis meglumine (20 or 80mg) versus Placebo for 30 months
- All-cause mortality and frequency of cardiovascular-related hospitalizations (*Finkelstein-Schoenfeld method*).
- 6-minute walk test (6MWT) distance (*change Change from baseline to Month 30*)
- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall (KCCQ-OS) score. (*change Change from baseline to Month 30*)



# Results (1): Baseline Characteristics

Characteristic	Pooled Tafamidis (20- 80mg)	Placebo
Age, Mean (SD)	74.5 (7.2)	74.1 (6.7)
Male, gender	241 (91.3)	157 (88.7)
TTR Genotype — no. (%)		
ATTRm	63 (23.9)	43 (24.3)
ATTRwt	201 (76.1)	134 (75.7)
Systolic blood pressure, mmHg	115.4 (15.4)	115.1 (15.7)
Diastolic blood pressure, mmHg	70.4 (10.3)	70.2 (9.5)
Heart Rate, bpm	70.7 (12.3)	69.9 (11.7)
NYHA Class — no. (%)		
NYHA Class I	24 (9.1)	13 (7.3)
NYHA Class II	162 (61.4)	101 (57.1)
NYHA Class III	78 (29.5)	63 (35.6)
LVEF, %	48.4(10.3)	48.6(9.5)
Global strain, %	-9.3(3.5)	-9.4(3.6)
IVST, mm	16.7(3.8)	16.2(3.5)
Cardiogen	2995(1751-4861)	3161(1864, 4825)



# Tafamidis meglumine reduces all-cause mortality and cardiovascular-related hospitalizations over 30 months



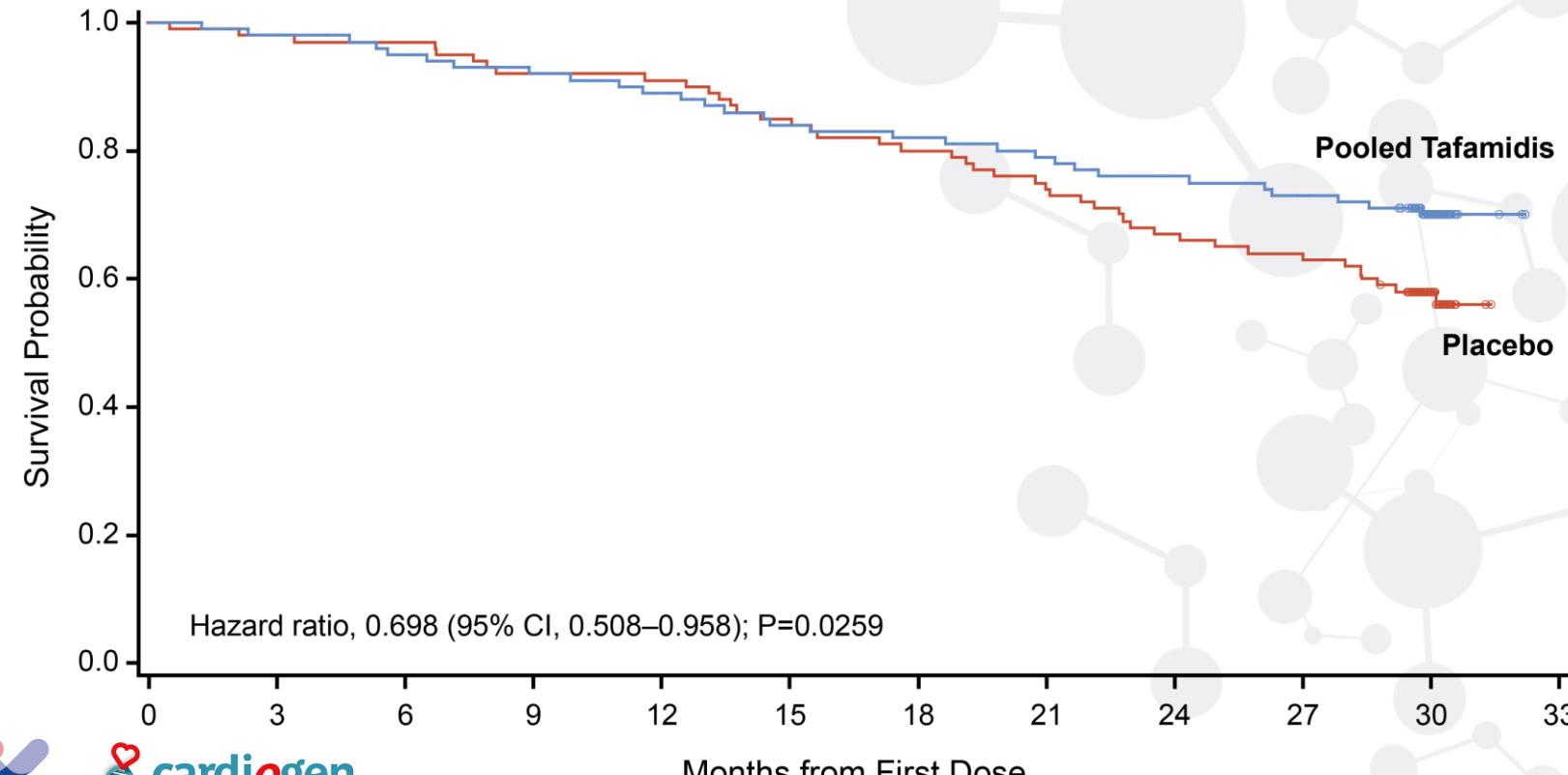
## Primary Analysis Finkelstein-Schoenfeld Method

Primary Analysis	Pooled Tafamidis n=264	Placebo n=177
P-value from F-S method		<b>0.0006</b>
Win-ratio (95% CI)		1.695 (1.255, 2.289)
Patients alive* at Month 30, n (%)	186 (70.5)	101 (57.1)
Average cardiovascular-related hospitalizations during 30 mo (per pt per yr) among those alive at Month 30†	0.297	0.455



# Tafamidis Meglumine Reduces All-Cause Mortality of 30%

- Tafamidis (78/264, 29.5%) vs. Placebo (76/177, 42.9%)
- Mortality hazard ratio = 0.70; 95%CI (0.51-0.96), P=0.0259

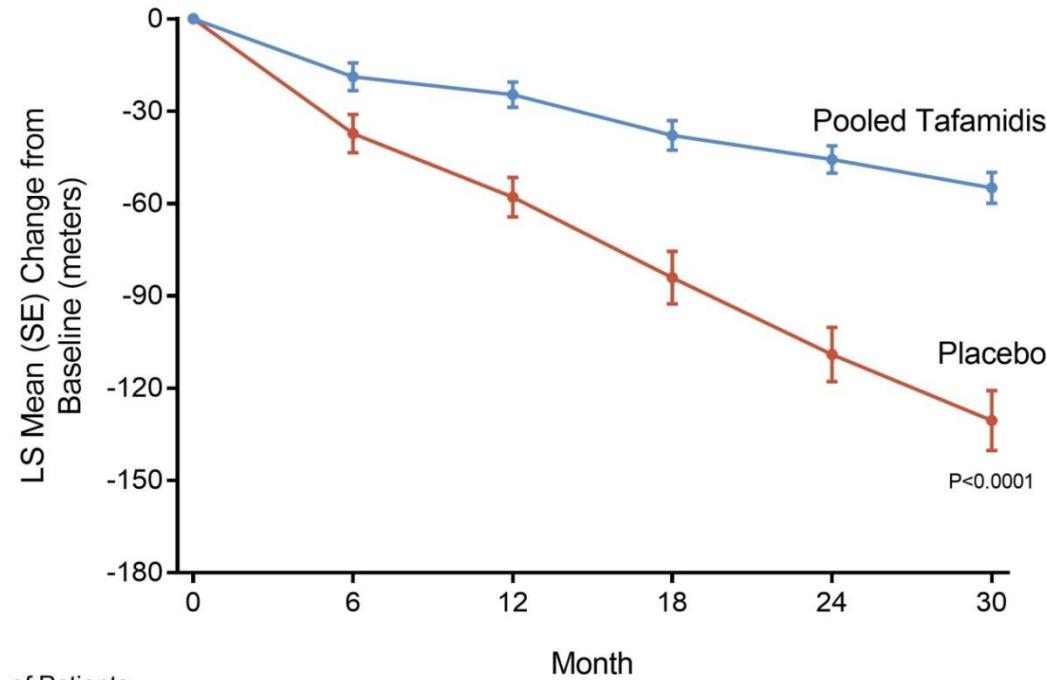




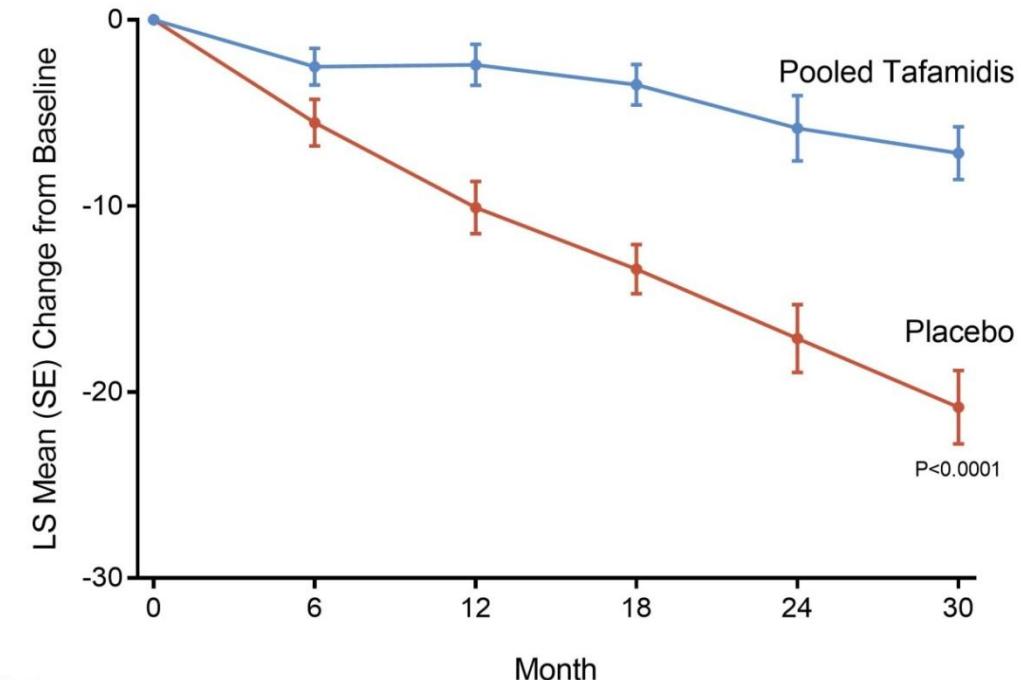
# Tafamidis meglumine reduces the decline in the 6MWT distance and KCCQ-OS score at 30 months

Réseau Amylose  
Mondor Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques

A 6-Minute Walk Test Change from Baseline



B KCCQ-OS Change from Baseline





# Tafamidis in France : RTU

## RECOMMANDATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE DU TAFAMIDIS DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

DCI	tafamidis
Code ATC	N07XX08 (autre médicament du système nerveux)
Motif de l'examen	Auto saisine de la HAS en vue de la prise en charge à titre dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1.
Indication concernée	« Traitement de l'amylose cardiaque à transthyréotide de forme héréditaire ou sénile, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III. »

Critères de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Absence d'alternative appropriée (absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU) <input checked="" type="checkbox"/> Utilisation de la spécialité indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation <input checked="" type="checkbox"/> Intérêt de la spécialité pour les patients (article R163-26 du code de la sécurité sociale)
Population concernée	Estimation : inférieure à 20 000 patients en France (cf. paragraphe 06)
Conclusion	<input checked="" type="checkbox"/> Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire <input type="checkbox"/> Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

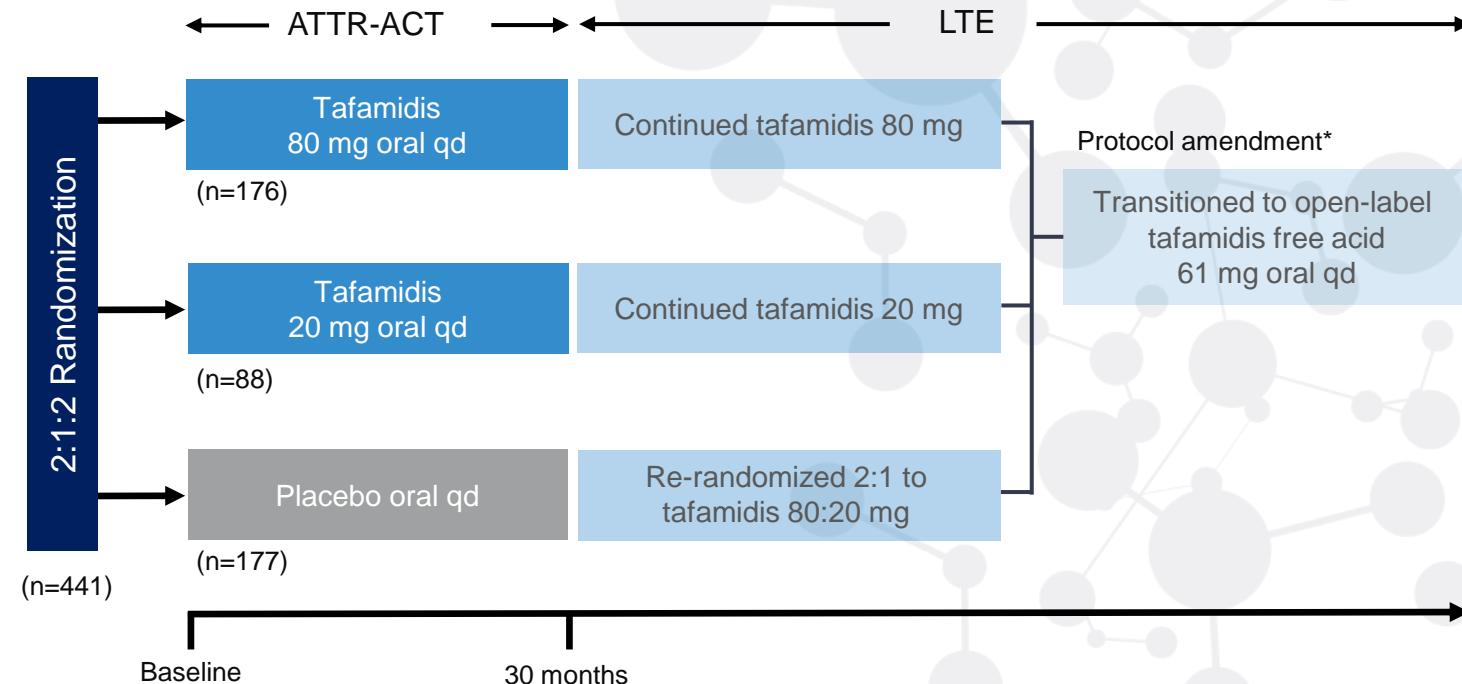
### 4.2.2 Conditions de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

« Dans le cadre de la RTU, VYNDAAQEL est soumis à prescription hospitalière et réservé aux cardiologues spécialisés dans la prise en charge des amyloses cardiaques.»



# Objective and Design of Long Term Extension phase of ATTR-ACT.

- Objective: to evaluate the difference in mortality between tafamidis meglumine 80 mg and 20 mg using data from ATTR-ACT alone and combined with the ongoing LTE



\*The LTE protocol was amended on July 20, 2018 to transition all patients in the LTE to the new formulation of tafamidis free acid 61 mg (bioequivalent to tafamidis meglumine 80 mg)



# Methods

- All-cause mortality (heart transplant or cardiac mechanical assist device implantation counted as death) was assessed (as of Aug 1, 2018 and Aug 1, 2019) using a Cox proportional hazards model (with treatment, baseline NYHA classification, and genotype included in the model): unadjusted; adjusted for age, NT-proBNP, 6MWT distance as covariates separately; and adjusted for age, NT-proBNP, 6MWT distance together
- All-cause mortality comparing tafamidis meglumine 80 mg with 20 mg was assessed for:
  - All patients treated with tafamidis meglumine in ATTR-ACT
  - All patients treated with tafamidis meglumine in ATTR-ACT and those who continued on tafamidis meglumine in the LTE, combined with patients who were on placebo in ATTR-ACT and switched to tafamidis meglumine in the LTE (as of Aug 1, 2018)
  - All patients above combined with the additional exposure to tafamidis free acid 61 mg (as of Aug 1, 2019). Patients continued to be compared based on their initial dose of tafamidis meglumine (80 mg vs 20 mg)
- For all assessments, the time of initiation of tafamidis meglumine was used as time zero in the survival analysis



# Results: Patient Demographics

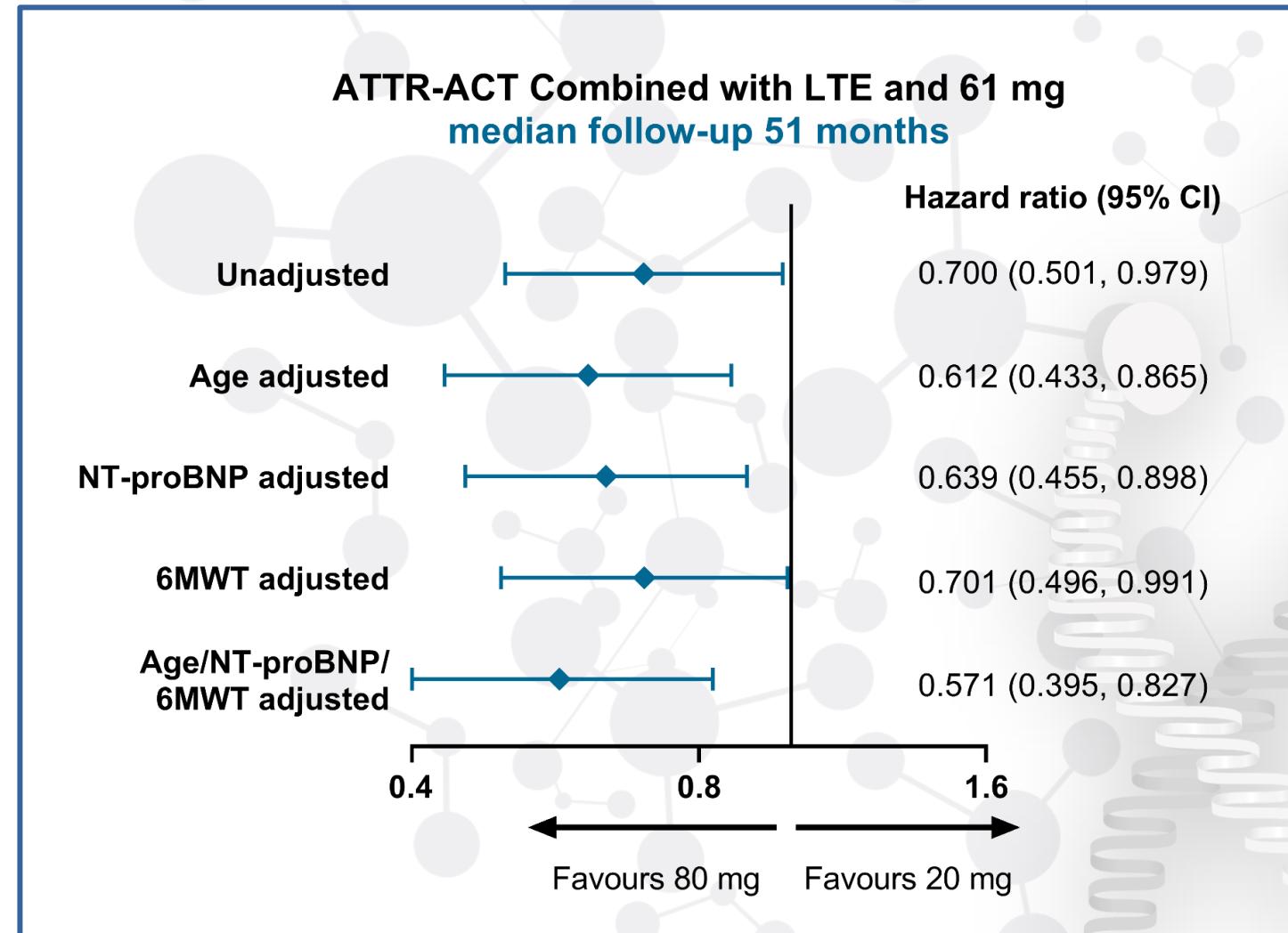
	ATTR-ACT		ATTR-ACT + LTE	
	Tafamidis meglumine 80 mg (N=176)	Tafamidis meglumine 20 mg (N=88)	Tafamidis meglumine 80 mg (N=230)	Tafamidis meglumine 20 mg (N=116)
NYHA class, n (%)				
I	16 (9.1)	8 (9.1)	19 (8.3)	9 (7.8)
II	105 (59.7)	57 (64.8)	131 (57.0)	68 (58.6)
III	55 (31.3)	23 (26.1)	77 (33.5)	36 (31.0)
IV	0	0	1 (0.4)	3 (2.6)
Age, years, n	176	88	230	116
Mean (SD)	75.2 (7.2)	73.3 (7.1)	75.5 (7.1)	73.9 (7.0)
Median	76.0	73.5	76.0	74.0
NT-proBNP, pg/mL, n	176	88	229	114
Median	3122.0	2682.0	3696.0	3050.0
6MWT distance, metres, n	176	88	223	111
Mean (SD)	344.8 (120.3)	362.1 (123.2)	343.3 (120.2)	354.6 (121.4)
Median	342.5	375.0	340.0	360.0

SD, standard deviation.



# ATTR-ACT Combined With the LTE (Including Tafamidis Free Acid 61 mg) - Median Follow-up 51 Months

- With the longer follow-up, there was a significantly greater survival benefit in the tafamidis meglumine 80 mg group compared with 20 mg, with a 30% reduction in risk of death ( $P=0.0374$ )
- There was also a significantly greater survival benefit in the tafamidis meglumine 80 mg group when adjusted for:
  - Age: 39% reduction in risk of death
  - NT-proBNP: 36% reduction in risk of death
  - 6MWT distance: 30% reduction in risk of
  - Age, NT-proBNP, and 6MWT distance combined: 43% reduction in risk of death ( $P=0.0030$ )



Damy T, et al. Presentation at the Virtual ESC Heart Failure Meeting. 5 June 2020



# Tafamidis 61 mg for ATTR-CM



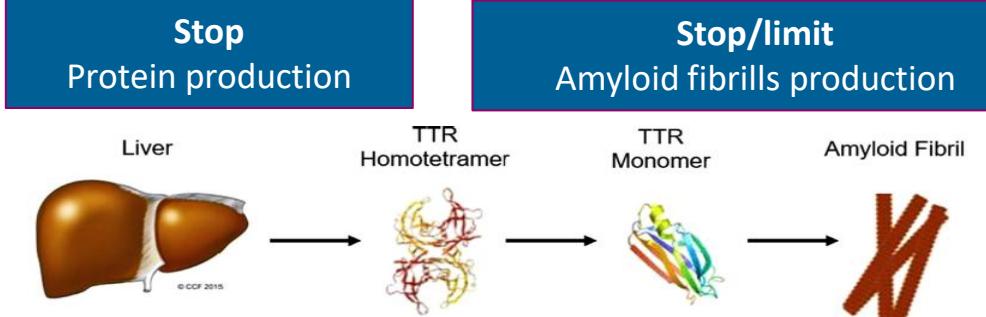
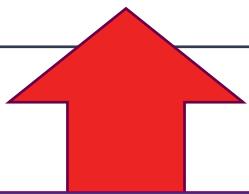
**Approved by the EMA for treatment of wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM)<sup>1</sup>**

- Approval of tafamidis 61 mg was based on the ATTR-ACT study<sup>1</sup>
  - Evaluated pooled doses of tafamidis meglumine 20 mg and 80 mg<sup>1</sup>
- tafamidis 61 mg is bioequivalent to tafamidis 80 mg tafamidis meglumine<sup>2</sup>
  - Determined by area under the curve and peak plasma concentration after 7 days of repeated oral dosing<sup>2</sup>
- tafamidis meglumine 80mg and tafamidis 61mg and are not interchangeable on a per-mg basis<sup>1</sup>



# Undergoing Clinical Trial including ATTR-WT

Drugs	Patisiran	Vutrisiran	ION-682884
Inclusion	ATTR Cardiomyopathy	ATTR Cardiomyopathy	ATTR Cardiomyopathy
Trial	Phase 3 APPOLO	Phase 3 HELIOS B	Phase 3 CARDIO TTRtransform
Methodology	Phase 3 / Double blind	Phase 3 / Double blind	Phase 3 / Double blind
Administration	Intravenous	Subcutaneous	Subcutaneous
Where we are?	Inclusion started	Inclusion started	Inclusion pending



**Remove**  
Amyloid Fibrils from Organs

Drugs	NI006-101 –TTR ANTIBODY
Inclusion	ATTR Cardiomyopathy
Trial	Phase 3 NI006
Methodology	Phase ½ / Double blind
Administration	Intravenous
Where we are?	Inclusion started



# Conclusions

- ATTR-CA patients have a poor prognosis
- ATTR-CA remains underdiagnosed therefore :
- Cardiac treatment/management : Needs to be adapt to ATTR-WT
- Specific treatment : Tafamidis is the first treatment approved by EMA that improves survival in ATTR-CA
- New drugs are tested that give hope to patients for better outcome

**hm**  
GROUPE HOSPITALIER  
**HENRI MONDOR**  
ALBERT CHENEVIER - GEORGES CLEMENTEAU  
JOFFRE-DUPUYTREN - EMILE ROUX

INSTITUT MONDOR  
DE RECHERCHE  
BIOMÉDICALE

ASSISTANCE  
PUBLIQUE

HÔPITAUX  
DE PARIS

maladies rares

Réseau Amylose  
Centre de Référence National  
des Amyloses Cardiaques

FAIRE UN DON

NOTRE RÉSEAU DE SOINS

RECHERCHE ET INNOVATION

JE SUIS MÉDECIN OU PARAMÉDICAL

JE SUIS UN PATIENT OU UN PROCHE

01 49 81 22 53

Rechercher

FACEBOOK

INSTAGRAM

TWITTER

Réseau Amylose Cardiaque

Le Réseau Amylose souhaite une bonne fête à toutes les femmes!

VIE

Réseau amylose cardiaque

Le Réseau Amylose souhaite une bonne fête à toutes les femmes!

Réseau amylose cardiaque

Vous voulez savoir comment prescrire et interpréter une scintigraphie cardiaque au tracé osseux dans le cadre d'une suspicion d'amylose : Cette vidéo est pour vous! Abonnez-vous à la chaîne youtube du Réseau Amylose : <https://t.co/ULhp34FH5>

# www.reseau-amylose.org

maladies rares

cardiogen  
filière nationale de santé  
maladies cardiaques héréditaires ou rares  
[www.filiere-cardiogen.fr](http://www.filiere-cardiogen.fr)

UPEC  
UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL

A-TVb

cardiogen  
filière nationale de santé  
maladies cardiaques héréditaires ou rares



[www.reseau-amylose.org](http://www.reseau-amylose.org)

## Medicine

**Cardiology:** T Damy, S Guendouz, N Lellouche, L Hittinger, JL Dubois-Randé, N Elbaz, D Bodez, A Galat, S Rouffiac, G Abeshira, S Oghina, P Issaurat, V Ouazana

**Neurology:** V Planté-Bordeneuve, S Hayet

**Psychology:** J Pompougnac

**Neuro-muscular disease:** J Authier, G Bassez

**Nephrology:** V Audard, P Rémy, K El Karoui

**Haematology:** C Haioun, K Belhadj, J Dupuis, F Le Bras

**Internal medicin:** M Michel

**Hepatology:** C Duvoux

**Dermatology** L Allanore

**Genetic:** B Funalot

## Surgery

**Cardiac surgery:** T Folliquet, JP Couetil, E Bergoend, C Radu, M Hillion

**Hepatic surgery :** D Azoulay

**Orthopedy :** A Pidet

## Platforms

**Haematology :** O Wagner-Ballon

**Electrophysiology :** JP Lefaucheur

**Pathology :** A Moktefi, E Poullot

**Sequencing :** B Funalot, P Fanen, B Hebrard, C Mekki

**Immuno-biology:** V Frenkel

**Radiology:** JF Deux

**Scintigraphy :** E Itti, M Abelisi

## Clinical research

**Cardiology :** M Kharoubi

## Administration

**Coordination :** C Henrion

**Secretariat :** I Vallat