

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'AMYLOSE hATTR

par **Andoni Echaniz-Laguna (Hôpital Bicêtre)**

01

Avant de discuter des différents traitements de la neuropathie amyloïde familiale à transthyréline (NAF-TTR), il est important de rappeler que les patients sont classés en plusieurs stades cliniques qui détermineront leur prise en charge. En effet, la prise en charge sera différente entre un patient en début de maladie, peu symptomatique, et un malade à un stade avancé qui a perdu la marche.

02

Le traitement « historique » de la NAF-TTR est la transplantation hépatique (TH), réalisée dans cette indication depuis 30 ans. La TH est particulièrement efficace chez le sujet jeune, peu symptomatique, avec la mutation Val30Met, puisqu'elle permet 85 % de survie à 15 ans post-greffe (Ericzon BG et al. Transplantation 2015). Il s'agit néanmoins d'une procédure lourde, accompagnée d'une mortalité péri-opératoire significative et qui n'empêche pas la sécrétion de protéine TTR dans l'œil et le cerveau. En cas de cardiomyopathie ou de néphropathie sévère, une double greffe foie-cœur ou foie-rein peut être conseillée. Elle n'est jamais proposée en première intention et ne s'adresse plus qu'à moins de 10 % des patients.

03

Quand le gène *TTR* est muté, la forme tétramérique de la protéine TTR circulante se dissocie en monomères pro-amyloïdogènes. Le tafamidis est un stabilisateur de la forme tétramérique de la protéine TTR circulante qui bloque ce processus de dissociation en monomères pro-amyloïdogènes. Commercialisé en 2012, le tafamidis est indiqué chez les patients au stade 1 de la maladie.

Neuropathies amyloïdes familiales à transthyréline (NAF-TTR) : classification du stade clinique des patients

Score FAP (<i>Functional ambulation profile</i>)*	Score PND (<i>Peripheral neuropathy disability</i>)
Stade 0 : patient asymptomatique, mutation sur le gène <i>TTR</i> & dépôts amyloïdes	I Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée
Stade 1 : le patient marche de manière autonome	II Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide
Stade 2 : le patient marche, mais avec une aide (cane par exemple)	IIIa Marche avec une aide
Stade 3 : le patient est en chaise roulante ou grabataire	IIIb Marche avec deux aides
	IV Patient confiné au fauteuil roulant ou alité

*Coutinho P et al. Neurology 1980 ; Suhr O et al. J Intern Med 1994

Transplantation hépatique : indications, mécanismes d'action, efficacité et tolérance

- Élimine la synthèse hépatique de protéine TTR mutée
- Mortalité péri-opératoire de 5-15 %
- Maladie continue à évoluer dans SNC et œil (production locale de protéine TTR) et souvent dans nerf périphérique et cœur chez sujets âgés > 50 ans (par accumulation de TTR sauvage) → échec chez sujet âgé
- **Facteurs de mauvais pronostic** : neuropathie évoluée, dysautonomie, âge > 50 ans, mutation autre que Val30Met, durée d'évolution > 3 ans, perte de poids importante, cardiopathie significative

Tafamidis : mécanismes d'action et indications

- **Tafamidis** : Vyndaqel® 20 mg, capsule molle
- Commercialisé en France depuis 2012
- Stabilisateur spécifique de la transthyréline circulante
- **Indication**

Traitement de la NAF-TTR chez patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 (marche sans aide) pour retarder le déficit neurologique périphérique

04 Depuis l'étude princeps publiée en 2012, plusieurs études ont montré que le tafamidis ralentissait l'évolution de la NAF-TTR de manière significative. Néanmoins, cette efficacité est variable d'un patient à l'autre et l'âge du patient et le type de mutation TTR modulent la réponse au traitement. Le tafamidis est prescrit à la dose d'une capsule molle de 20 mg par jour, avec habituellement une bonne tolérance malgré l'apparition quelques fois de diarrhées.

05 Le patisiran est un traitement innovant qui consiste en un ARN double-brin formulé en nanoparticules lipidiques qui cible spécifiquement l'ARN messager (ARNm) du gène *TTR* dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Il délivre spécifiquement le pARNi aux hépatocytes (principale source de protéine TTR dans la circulation). L'ARNm ciblé est dégradé, provoquant le blocage de la production de protéine TTR (TTR tant mutée que sauvage) et réalisant l'équivalent d'un « *gene silencing* ». Le patisiran est indiqué dans la NAF-TTR de stades 1 et 2 en première intention.

06 L'étude princeps évaluant l'efficacité du patisiran dans la NAF-TTR a montré qu'une injection IV toutes les 3 semaines permettait une amélioration significative des symptômes neurologiques et de la qualité de vie dans le groupe traité par patisiran en comparaison avec le placebo. En pratique, le traitement est administré après prémédication (pour éviter le risque allergique) et une supplémentation en vitamine A est nécessaire. En effet, la protéine TTR est le transporteur sérique de la vitamine A et sa quasi-disparition entraîne un risque théorique de carence vitaminique.

Tafamidis : efficacité et tolérance

- Étude de phase III publiée en 2012 (Coelho T et al. Neurology 2012)
- Patients inclus étaient jeunes (moyenne d'âge : 39 ans), porteurs de la mutation portugaise *TTR Val30Met*, stade débutant de la maladie (stade 1)
- **Traitement par tafamidis à la dose de 20 mg/j** : ralentissement évolution de la maladie de manière significative par rapport au groupe traité par placebo
- Confirmation que le tafamidis ralentissait l'évolution de la maladie, avec une efficacité variable en fonction de la mutation et de l'âge du patient (Lozeron P et al. Eur J Neurol 2013 ; Ando K et al. Development 2016 ; Cortese M et al. Ann Neurol 2016)
- **Très bonne tolérance du traitement**, même si description de troubles digestifs (diarrhées) et d'infections urinaires
- CI chez la femme enceinte

Patisiran : mécanismes d'action et indications

- **Patisiran** : Onpattro®, 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
- Cible spécifiquement une séquence conservée génétiquement dans la région 3' non traduite de tous les ARNm mutants et de type sauvage de la TTR
- Interférence ARN (ARNi) : dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR dans le foie → diminution du taux sérique de protéine TTR

Indication

Traitement de la NAF-TTR chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 (95 % des patients)

la Commission considère qu'ONPATTRO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amylose héréditaire à transthyréine chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

la spécialité ONPATTRO (patisiran) est un traitement de **première intention** dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Patisiran : efficacité et tolérance

- Étude de phase III publiée en 2018 (Adams et al. New Engl J Med 2018)
- 225 patients inclus, moyenne d'âge 62 ans, 39 mutations TTR différentes, 75 % avaient des difficultés à la marche et 56 % une atteinte cardiaque
- **Amélioration significative des symptômes neurologiques (score mNIS+7, critère principal) et de la qualité de vie (Norfolk QOL-DN, critère secondaire) par rapport au groupe traité par placebo**
- **Amélioration de 4 paramètres en 18 mois par rapport au score de base chez plus de 50 % des patients mNIS+7, QOL, vitesse de marche, score végétatif COMPASS 31**
- 1 injection IV/3 semaines
 - prémédication par corticoïdes, antihistaminiques et analgésiques
 - supplémentation en vitamine A nécessaire pendant la durée du traitement
- Contre-indiqué chez la femme enceinte
 - risque possible de tératogénéité dû à des taux de vitamine A non équilibrés
- Tolérance : risque essentiellement de réaction à la perfusion

07

L'inotersen est un traitement innovant qui consiste en un oligonucléotide antisens (ASO), inhibiteur de la production de TTR humaine, qui se lie sélectivement à l'ARNm de la TTR dans le noyau des cellules et provoque sa dégradation. Il s'agit, comme pour le patisiran, d'une technique de répression génique qui empêche la synthèse de la protéine TTR dans le foie, même si sa distribution est ubiquitaire et pas uniquement hépatique (moelle osseuse, reins...). L'inotersen est indiqué dans les NAF-TTR de stade 1, après échec des autres traitements disponibles, mais également dans les NAF-TTR de stade 2.

08

L'étude princeps évaluant l'efficacité de l'inotersen dans la NAF-TTR a montré qu'une injection SC toutes les semaines permettait une amélioration significative des symptômes neurologiques et de la qualité de vie dans le groupe traité par inotersen en comparaison avec le placebo, mais sans amélioration à 15 mois par rapport au score initial. Comme avec le patisiran, une supplémentation en vitamine A est nécessaire. Des glomérulonéphrites et des thrombopénies ont été décrites sous inotersen, rendant nécessaire une surveillance de la fonction rénale tous les 3 mois et des plaquettes tous les 15 jours pendant la durée du traitement.

09

L'algorithme de prise en charge des patients NAF-TTR s'est profondément modifié depuis l'apparition du patisiran et de l'inotersen, et il évoluera encore dans les années à venir à mesure que la tolérance et l'efficacité au long cours des nouveaux traitements se préciseront. Au stade 1 de la maladie, le tafamidis, le patisiran et l'inotersen sont des options possibles. Au stade 2, le patisiran et l'inotersen doivent être considérés. La greffe hépatique doit être discutée au cas par cas (en seconde ligne, uniquement au stade I), mais il est probable que ses indications diminuent fortement.

* L'auteur déclare recevoir ou avoir reçu ponctuellement des rémunérations des laboratoires Biogen, CSL-Behring, Genzyme, Grifols, LFB, Santhera, Alnylam, Pfizer, Akcea (conférences, réunions de formation, rédaction d'articles de formation médicale continue ou activités de conseil).

Inotersen : mécanismes d'action et indications

- **Inotersen** : Tegsedi® 284 mg sol injectable en seringue pré-remplie sous-cutanée/sem
- Dégradation de l'ARNm TTR par liaison sélective de l'inotersen à l'ARN messenger (ARNm) de la TTR mutante et sauvage
- Empêche la synthèse de la TTR dans le foie → diminutions significatives des taux de protéine TTR sécrétée par le foie dans la circulation
- **Indication**

Traitement des polyneuropathies de stade 1 et de stade 2 (patients adultes)

La Commission considère que TEGSEDI (inotersen) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), dans la stratégie thérapeutique (à l'exclusion d'ONPATTRO) des patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 dans l'amylose héréditaire à transthyréline.

La Commission considère que TEGSEDI est un traitement de deuxième intention, chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO, dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Inotersen : efficacité et tolérance

- Étude de phase III publiée en 2018 (Benson et al. New Engl J Med 2018)
- Patients inclus : moyenne d'âge 59 ans, 50 % mutation Val30Met, 33 % difficultés à la marche
- **Amélioration significative des symptômes neurologiques (score mNIS+7, critère principal) et de la qualité de vie (Norfolk QOL-DN, co-critère principal) par rapport au groupe traité par placebo, mais pas à 15 mois par rapport au score initial**
- Injection SC hebdomadaire
 - surveillance toutes les 2 semaines de la fonction rénale et des plaquettes (risque de glomérulonéphrite et thrombopénie)
 - supplémentation en vitamine A est nécessaire pendant la durée du traitement
- **Contre-indications** : numération plaquettaire < 100 x 10⁹/l avant l'initiation du traitement ; altération de la fonction rénale ; altération de la fonction hépatique ; grossesse
- Tolérance : risque de thrombocytopenie grave, de glomérulonéphrite

Algorithme de traitement de la NAF-TTR en 2019

NAF-TTR avec phénotype neuropathique

NAF-TTR avec phénotype mixte cardiaque + neuropathique

- Stade 1 : tafamidis, patisiran, inotersen
- Stade 2 : patisiran, inotersen
- Stade 3* : pas d'AMM

Et la transplantation hépatique ? À discuter en cas d'échec d'un traitement médicamenteux de 1^{re} ligne chez des patients atteints de ATTR-PN de variant V30M jeune (< 50 ans) et stade 1

*Représente 5 % des cas