

Gene silencers and gene-editing therapies. “The Sound of Silence”

Antonio García Quintana, MD, FESC
Unidad de Insuficiencia Cardíaca
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín
Las Palmas de Gran Canaria
Spain



Conflictos de interés

- Honorarios ponencias: Alnylam, ROVI, Bayer, Novartis, Novo Nordisk, Daichii-Sankyo, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, AMARIN, Esteve, Pfizer, Medtronic
- Adboard: Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, AMARIN, Bayer
- Ensayos clínicos: Bayer, Novartis, Novo Nordisk, BMS-Pfizer, Lexicom-Sanofi, Boston Scientific

CASO

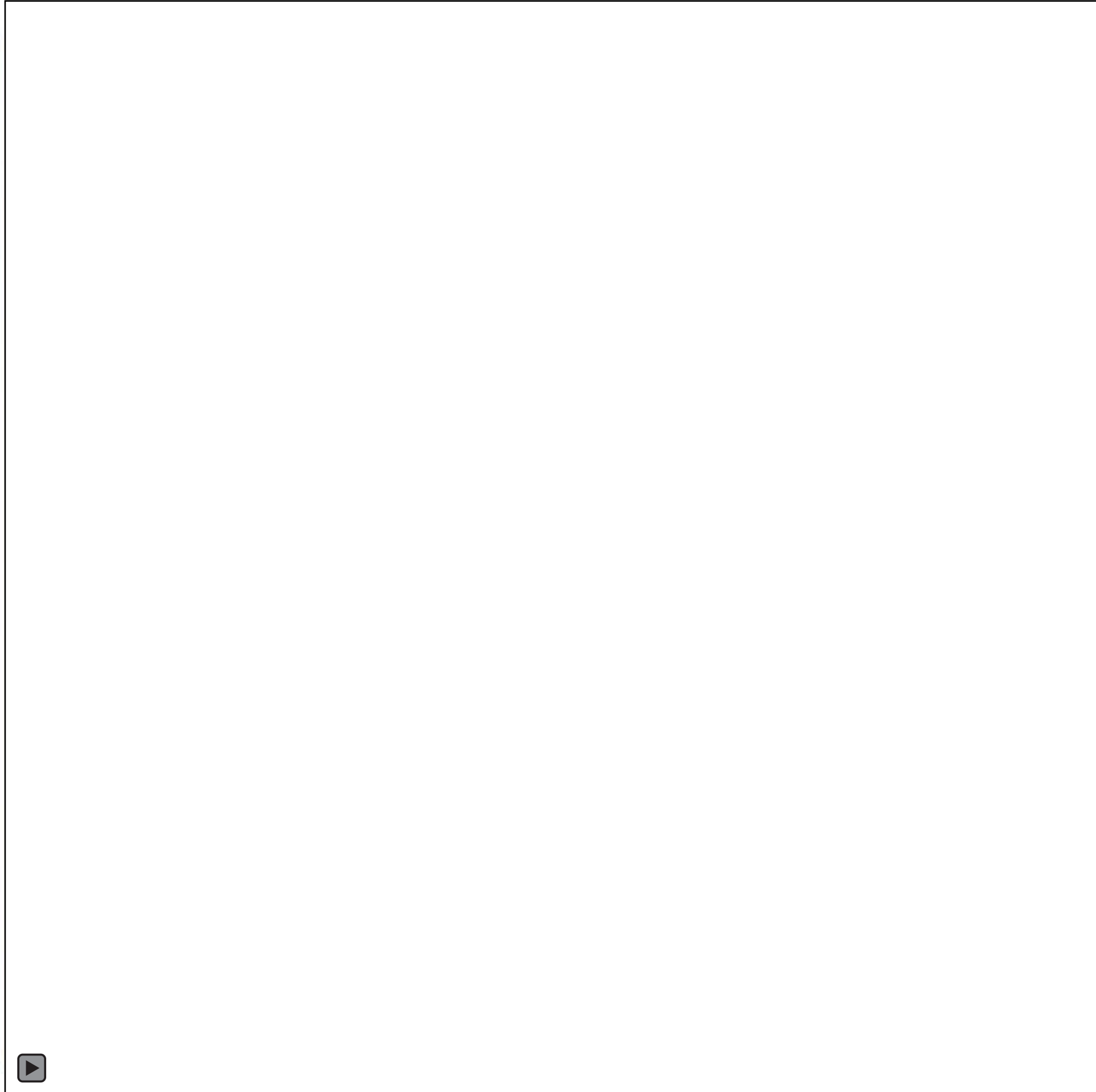
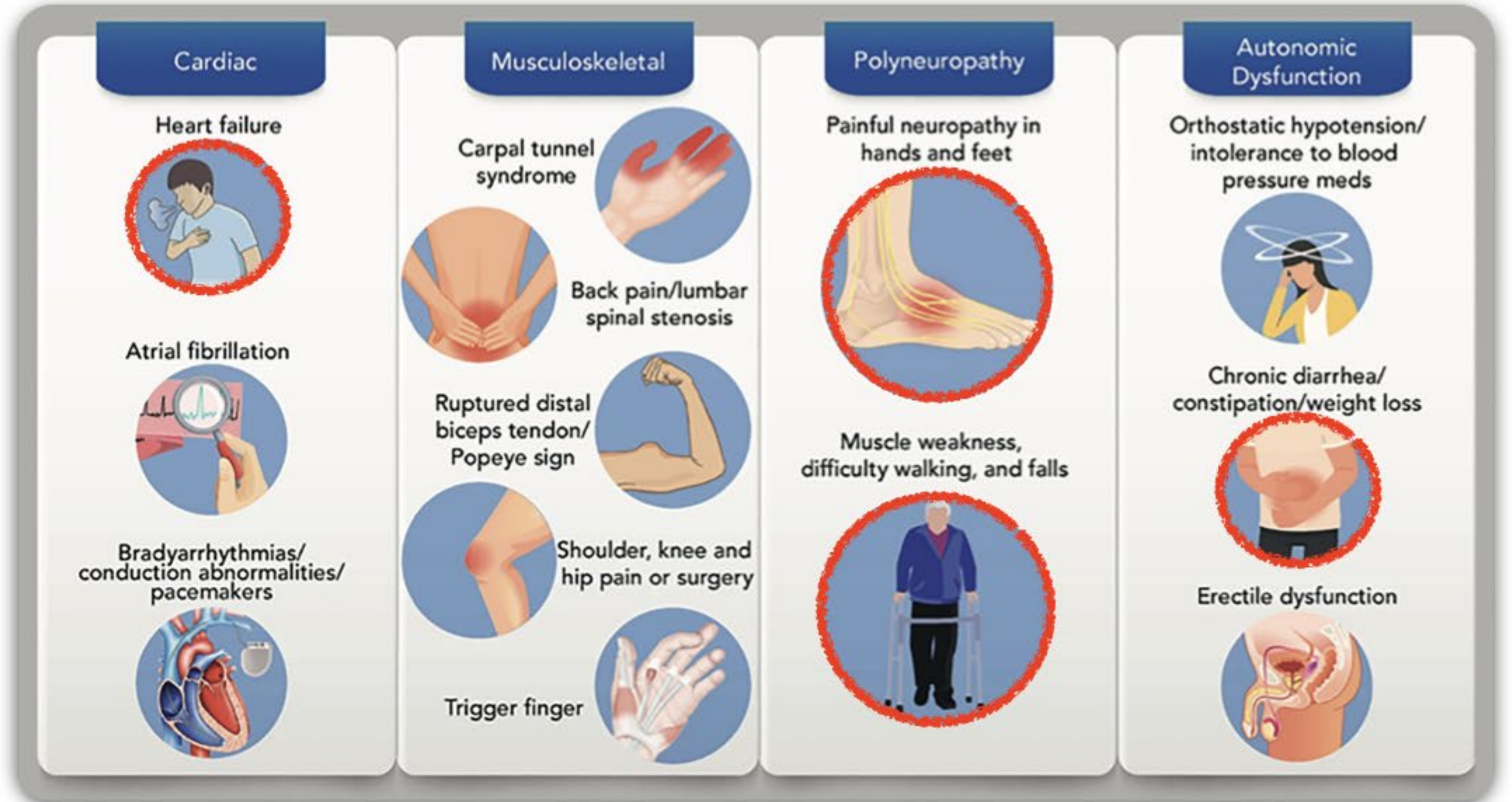


Imagen creada con IA (Dall-E), esta persona no existe



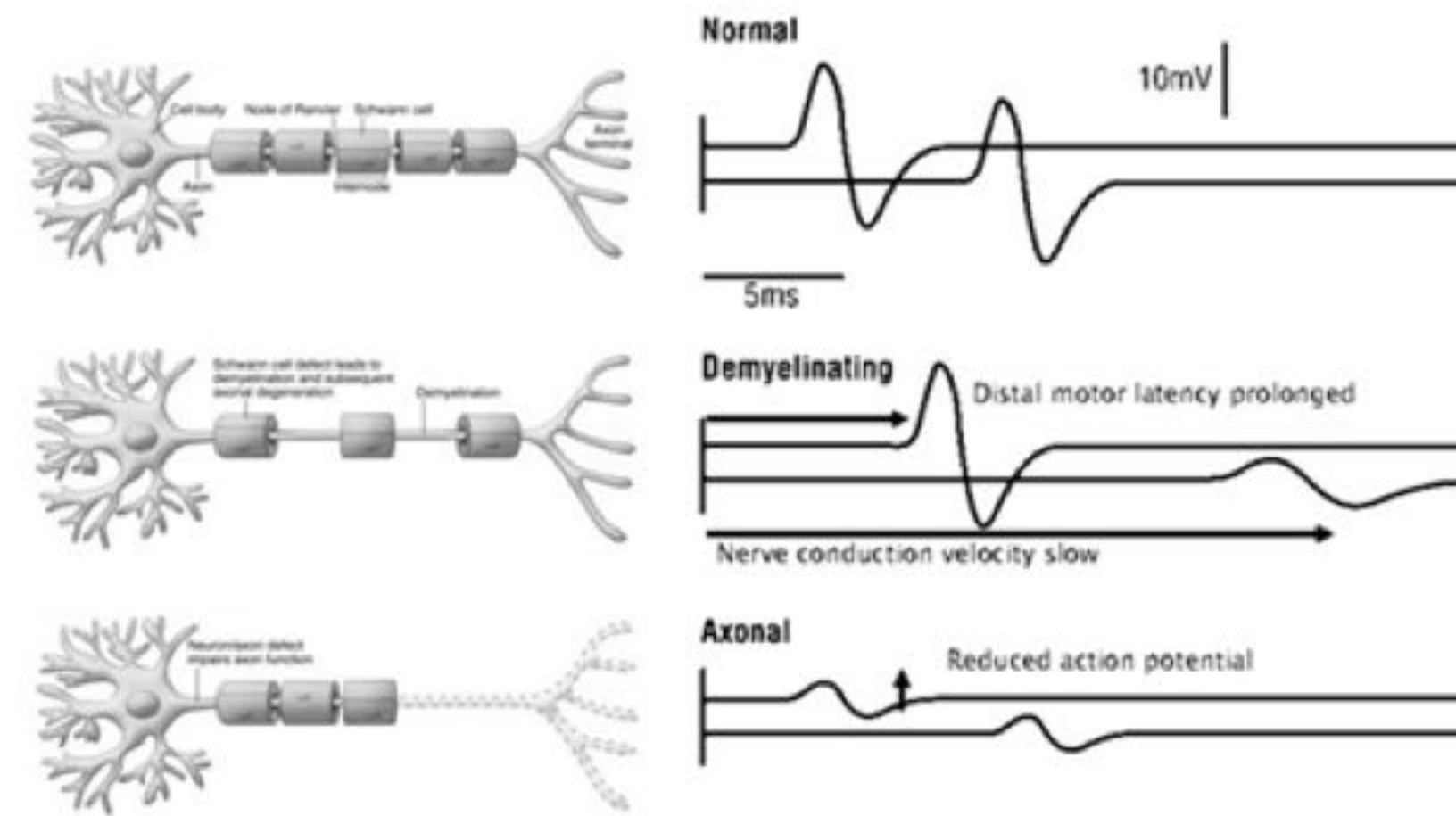
1. Kittleson, M. M. et al. 2024 Update to the 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Performance Measures. *Circ.: Cardiovasc. Qual. Outcomes* 17, e000132 (2024).

CASO

2020:

Meses después empiezanos con diarrea también, y al llegar la pandemia, durante 2020 los síntomas empeoran y está en su peor situación.

También consulta con un cardiólogo, aunque atribuye la disnea, que era poca al esfuerzo que tiene que hacer para caminar por el dolor de los pies.



El neurologo le diagnostica de: **polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante asimétrica.**

Imagen creada con IA (Dall-E), esta persona no existe

Estudio genético: mutación TTR (NM_000371.3, chr.18): c.148G>A p.(Val50Met)

La nomenclatura **NM_000317.3:c.148G>A** se refiere a una variante genética específica según las reglas de nomenclatura de la *Human Genome Variation Society* (HGVS). A continuación, desgloso la interpretación de cada parte:

- 1.NM_000317.3:** Este es el identificador del transcrito de referencia en el cual se ha descrito la variante. El prefijo “NM_” indica que es una secuencia de ARN mensajero (mRNA), mientras que el número después del guion indica la versión específica del transcrito. En este caso, es la tercera versión (”.3”) de la secuencia NM_000317.
- 2.c.148G>A:** Este formato se refiere a una mutación a nivel del ADN codificante (“c.”).
 - **c.148:** Indica la posición en el ADN codificante donde ocurre la variante. En este caso, la mutación se encuentra en el nucleótido número 148 del exón correspondiente del gen.
 - **G>A:** Indica el cambio en la secuencia de nucleótidos. Aquí, una guanina (G) ha sido reemplazada por una adenina (A) en la posición 148.

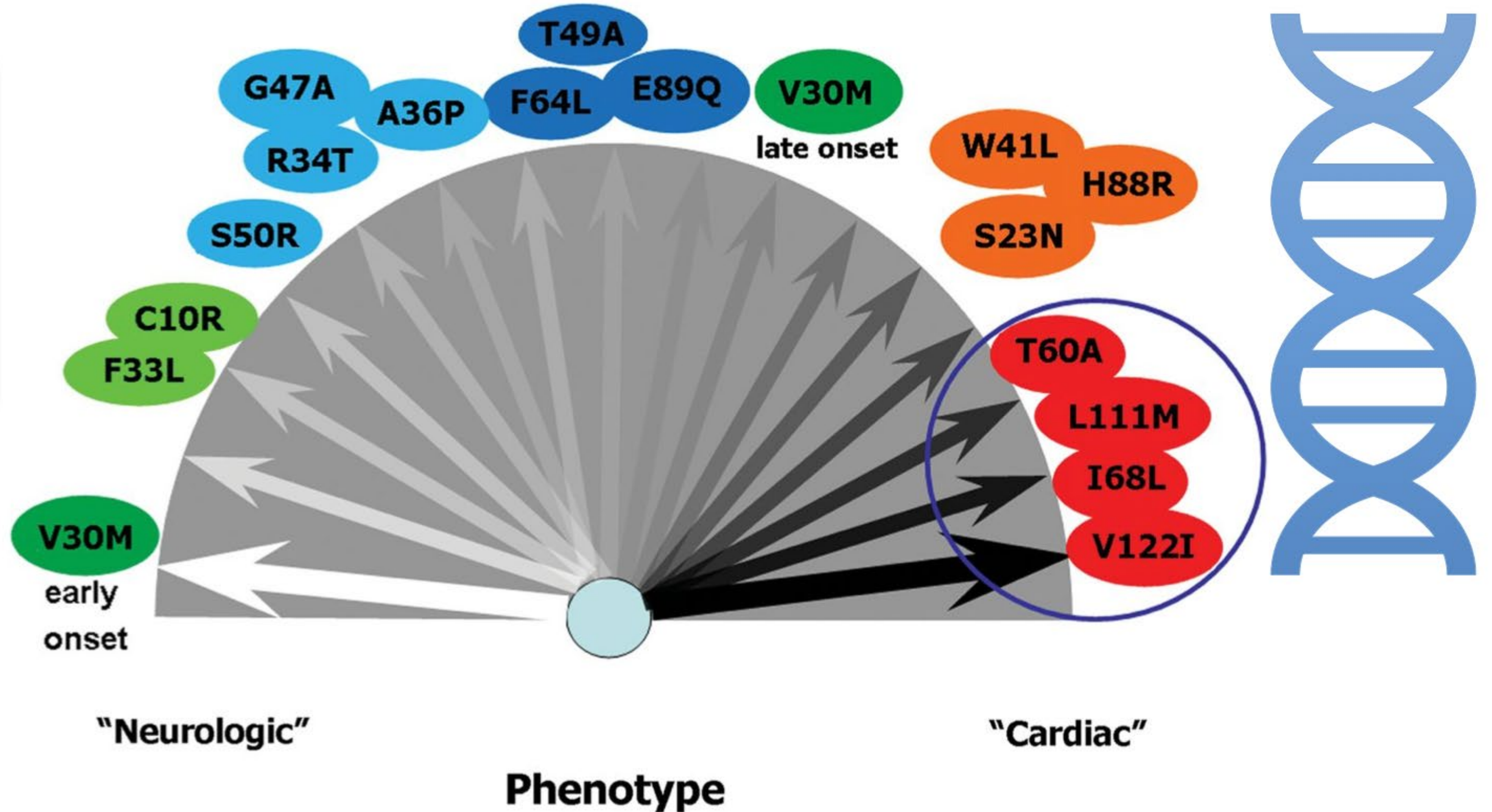


Imagen creada con IA
(Dall-E), esta persona no
existe

Estudio genético: mutación TTR (NM_000371.3, chr.18): c.148G>A p.(Val50Met)

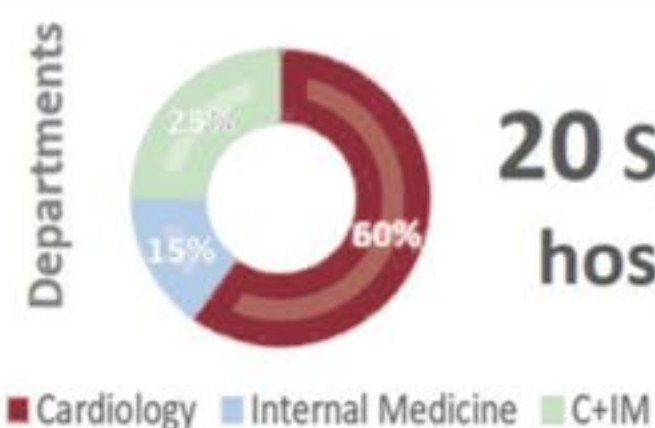


Imagen creada con IA (Dall-E), esta persona no existe



ESTUDIO PRACTICA: Detección de amiloidosis en pacientes con IC e HVI

Multicenter, noninterventional,
cross-sectional, epidemiologic
study

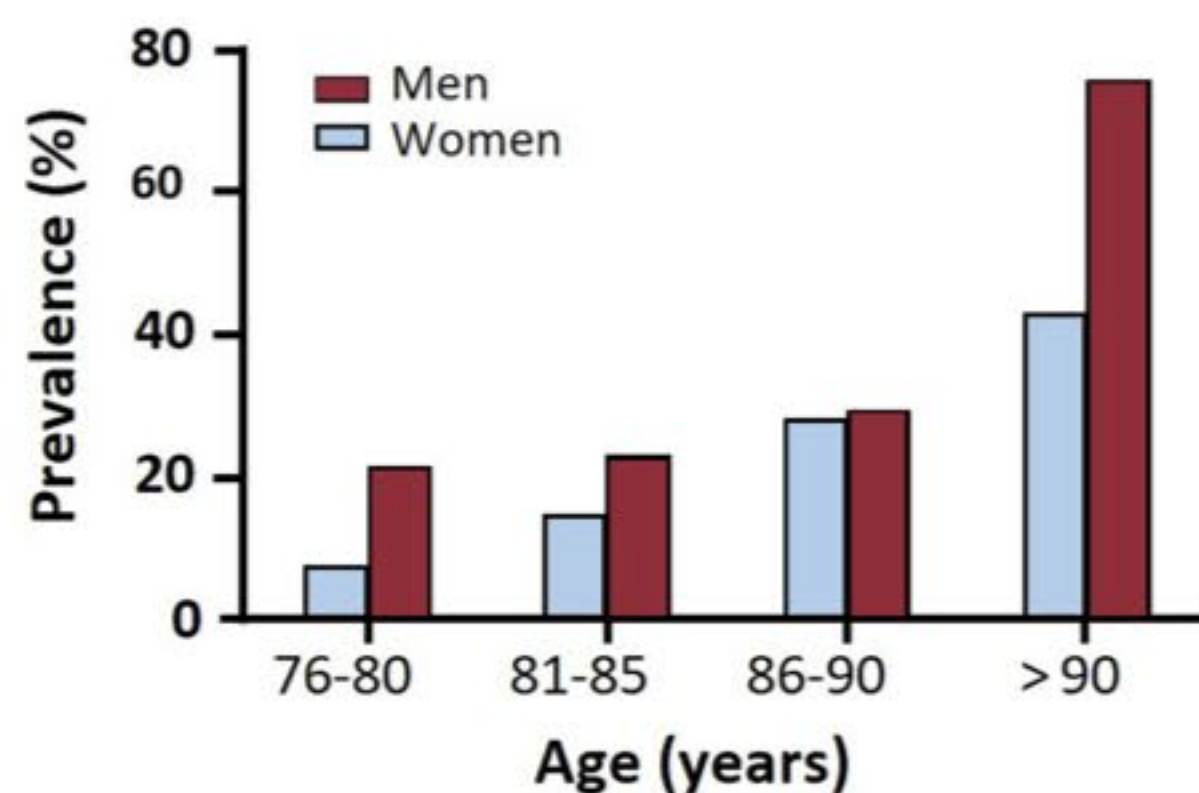


20 Spanish
hospitals



16 regions

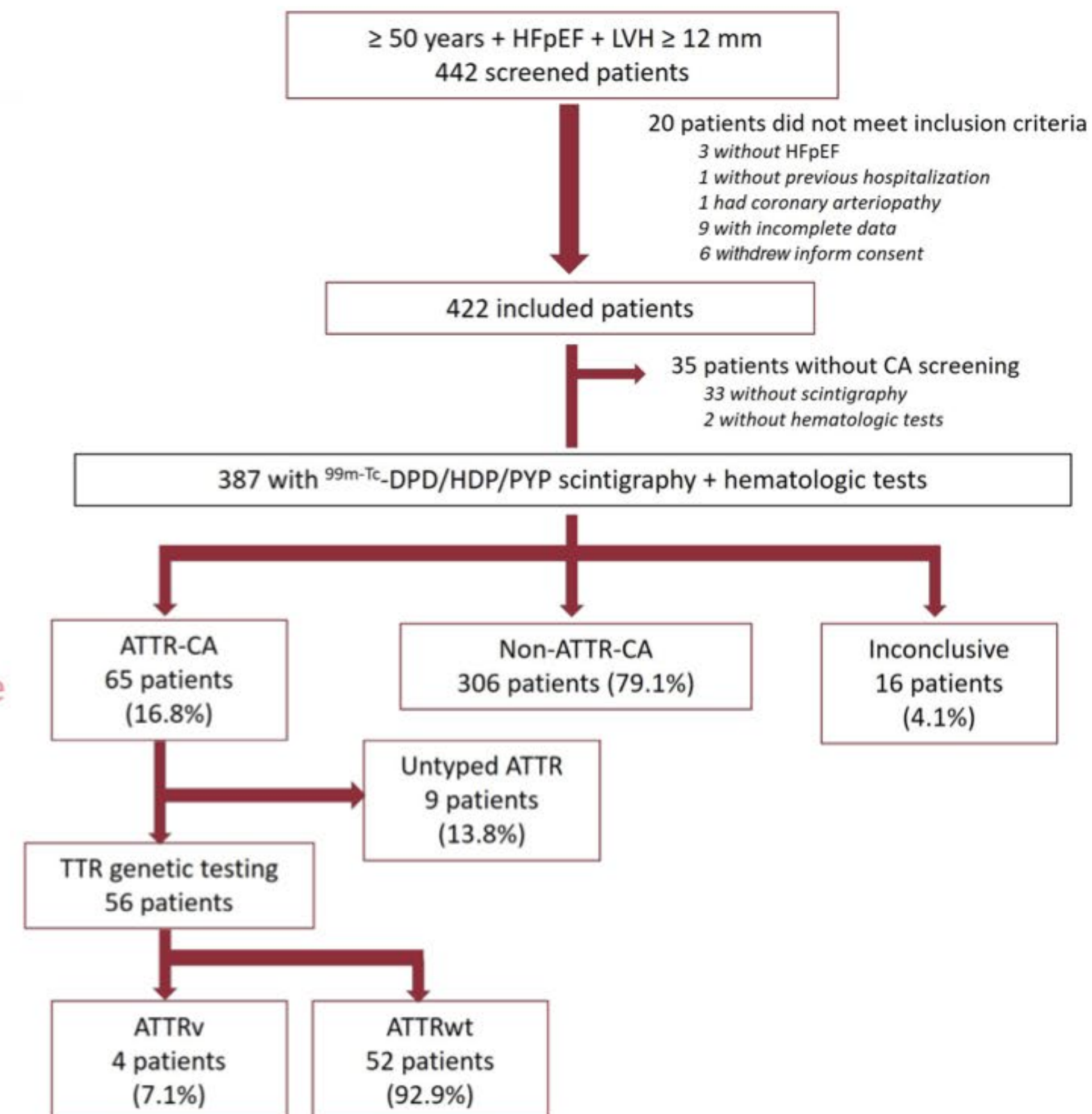
387 patients
≥ 50 years + HFpEF +
LVH ≥ 12 mm
with CA screening



Conclusion:
A prevalence of 16.8%
confirms ATTR-CA as a
significant contributor to
HFpEF in male and female
patients with LVH,
particularly in those ≥ 75
years.

Study participants. ATTR, transthyretin amyloidosis; ATTR-CA, patients with confirmed diagnosis of ATTR-CA; ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; LVH, left ventricular hypertrophy; Non-ATTR-CA, patients with HFpEF in which ATTR-CA was ruled out; TTR, transthyretin.

García-Pavía, P. et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. Rev. Española Cardiol. (Engl. Ed.) (2024) doi:10.1016/j.rec.2024.07.005.



3 patients p.Val122Ile
1 with p.Val30Met

CASO

Varón de 67 años con antecedente de **polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante asimétrica**, por lo que se solicitó test genético que llevó al diagnóstico de amiloidosis, tras llevar varios años en estudio por varios neurólogos.

El paciente está en silla de ruedas y tiene gran dificultad para caminar y va con pañal debido a las diarreas frecuentes que tiene. Acude a la consulta ya con el diagnóstico de amiloidosis.

EF:

TA: 102/62 mmHg.

FC 86 lpm.

Peso: 53 Kg. Talla: 181 cm

AC: RsCsRs sin soplos.

AP: MVC.

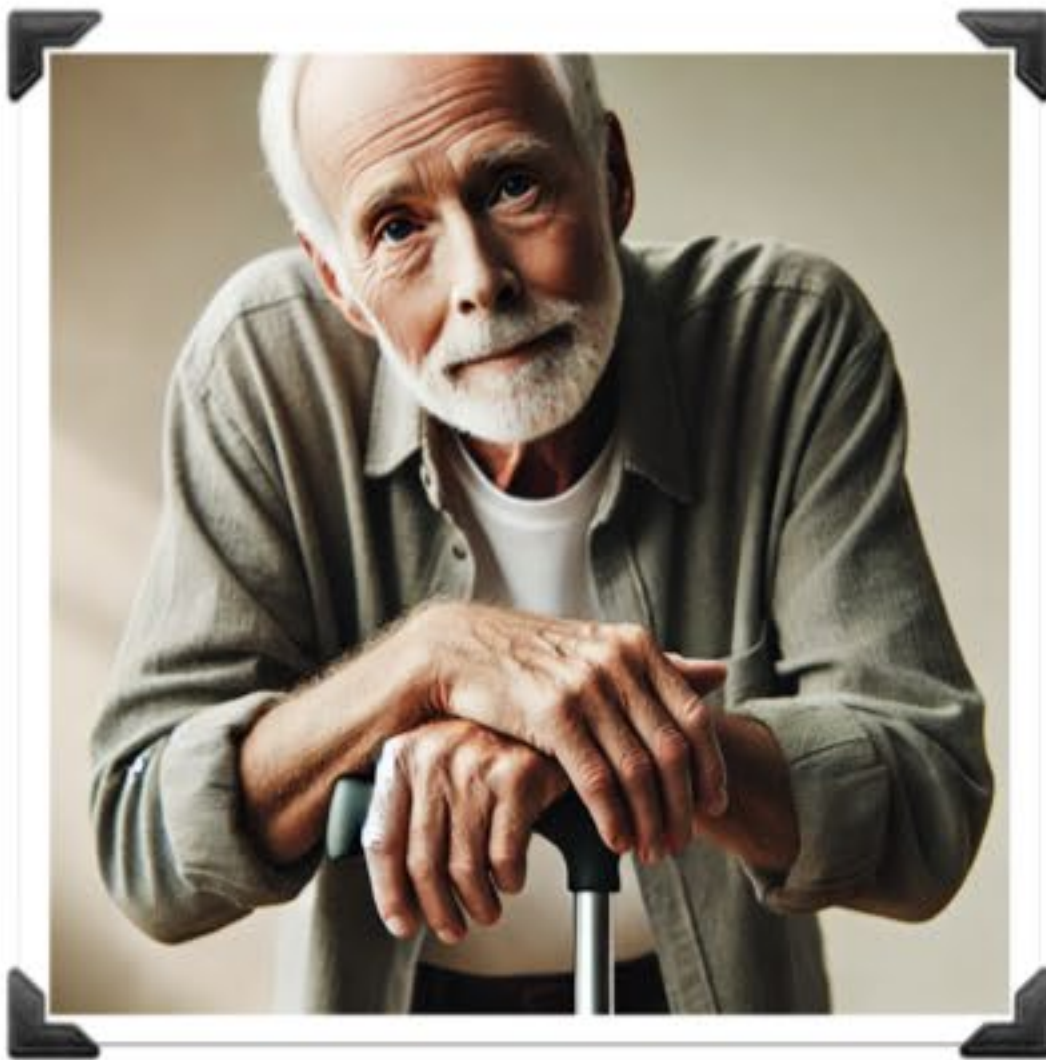


Imagen creada con IA (Dall-E), esta persona no existe

ESTUDIO CARDIOLÓGICO



Imagen creada con IA (Dall-E), esta persona no existe



ECG: RS, 87 lpm, PR 210 ms, QRS 56 ms, Voltaje bajo en derivaciones de miembros. Extrasístole auricular aislado.

ETT: Buena función VI global y segmentaria (**FEVI 77%**), con **hipertrofia concéntrica (SIV 15 y PP 14 mm)**, sin dilatación (DTDVI 48 mm). **Alimítrofe 39 mm**. Ao ascendente de 35 mm. VD no dilatado con paredes engrosadas con función preservada. Válvula mitral abre bien, sin gradiente ni señal de IM significativa. Patrón doppler diastólico de **relajación anómala** (TDE 164 ms y E/E' 6). Válvulas tricúspide y pulmonar lineales con señal de IT con GP VD-AD 29 mmHg. **Válvula áortica trivalva (GP 5,56 mmHg) sin señal de IAo**. **No derrame pericárdico**. No trombos ni masas intracavitarios.

ESTUDIO CARDIOLÓGICO - Gammagrafía DPD (21APR2022)



Grado 0



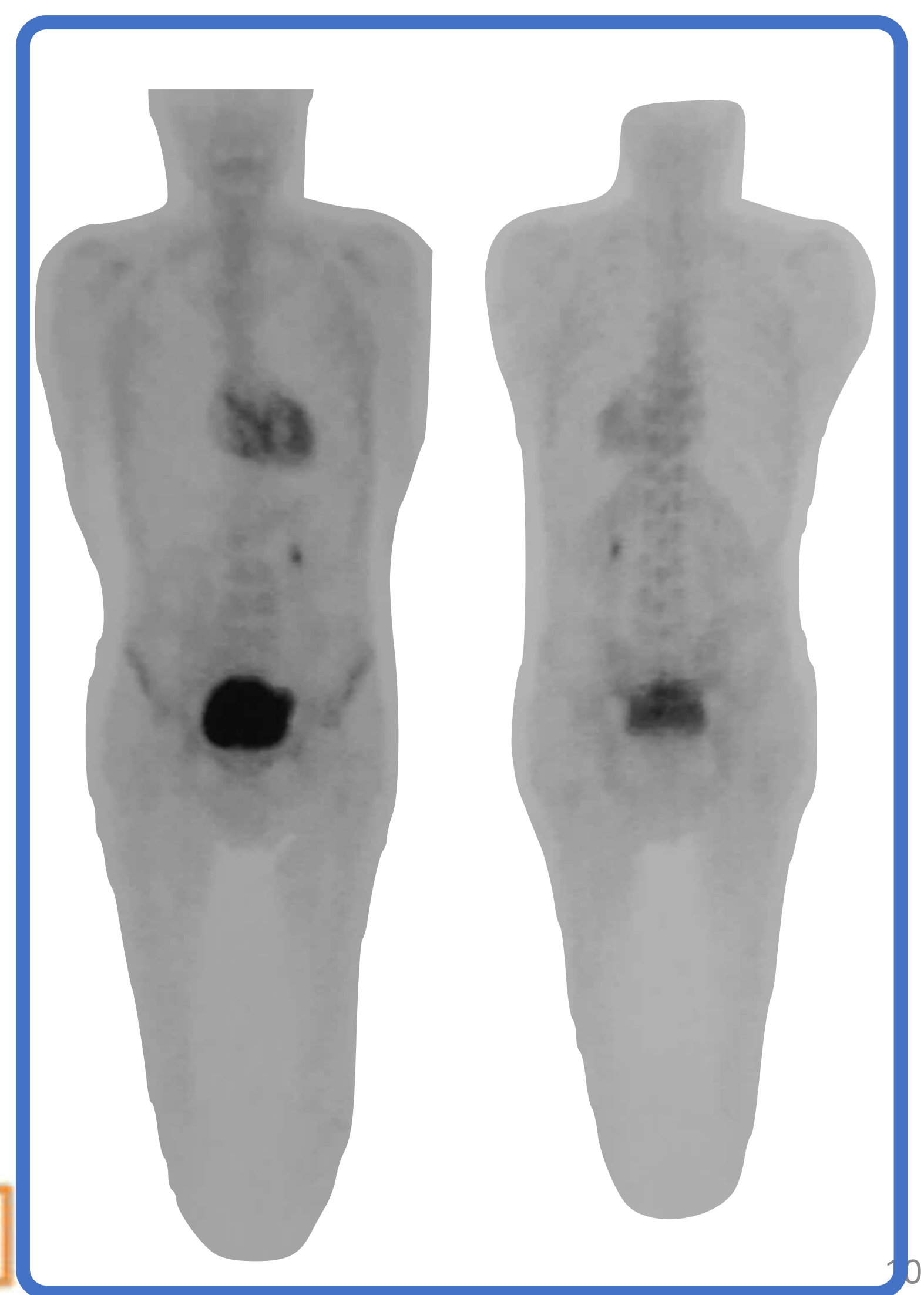
Grado 1



Grado 2



Grado 3



INICIO DE TRATAMIENTO



Imagen creada con IA (Dall-E), esta persona no existe

Diagnóstico:

Amiloidosis cardiaca ATTRm (Val50Met).
Bloqueo AV de primer grado.
Probable amiloidosis cardiaca.

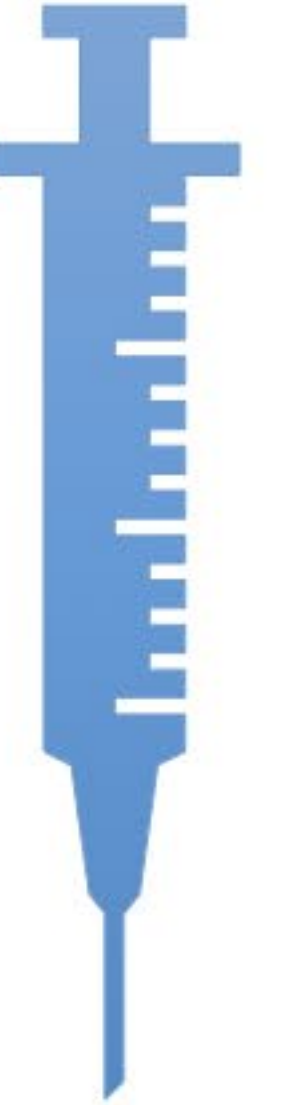
Tratamiento médico:

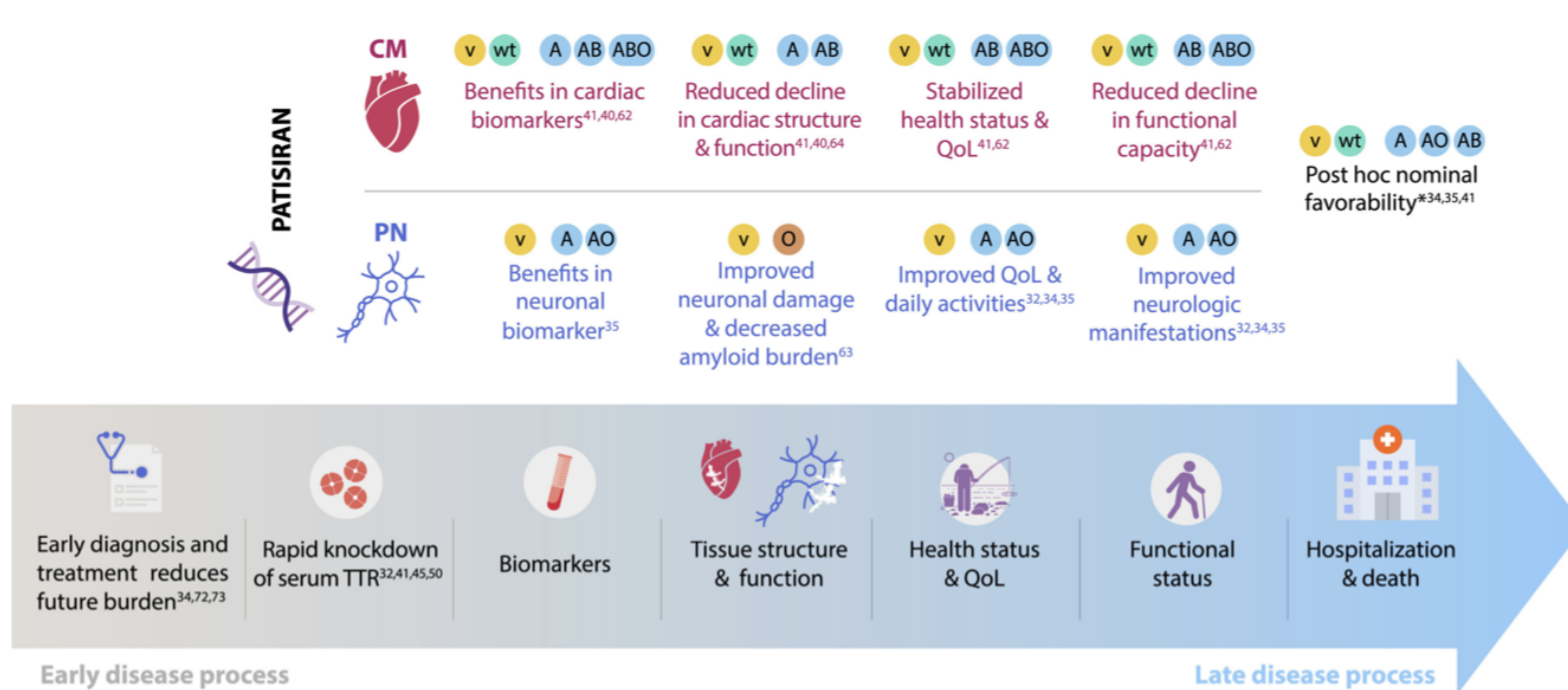
Administrar Onpattro (Patirisiran) IV 17,7 mg (300 mcg/kg) para 59 Kg de peso cada 3 semanas.

Administración de acuerdo con ficha técnica del producto.

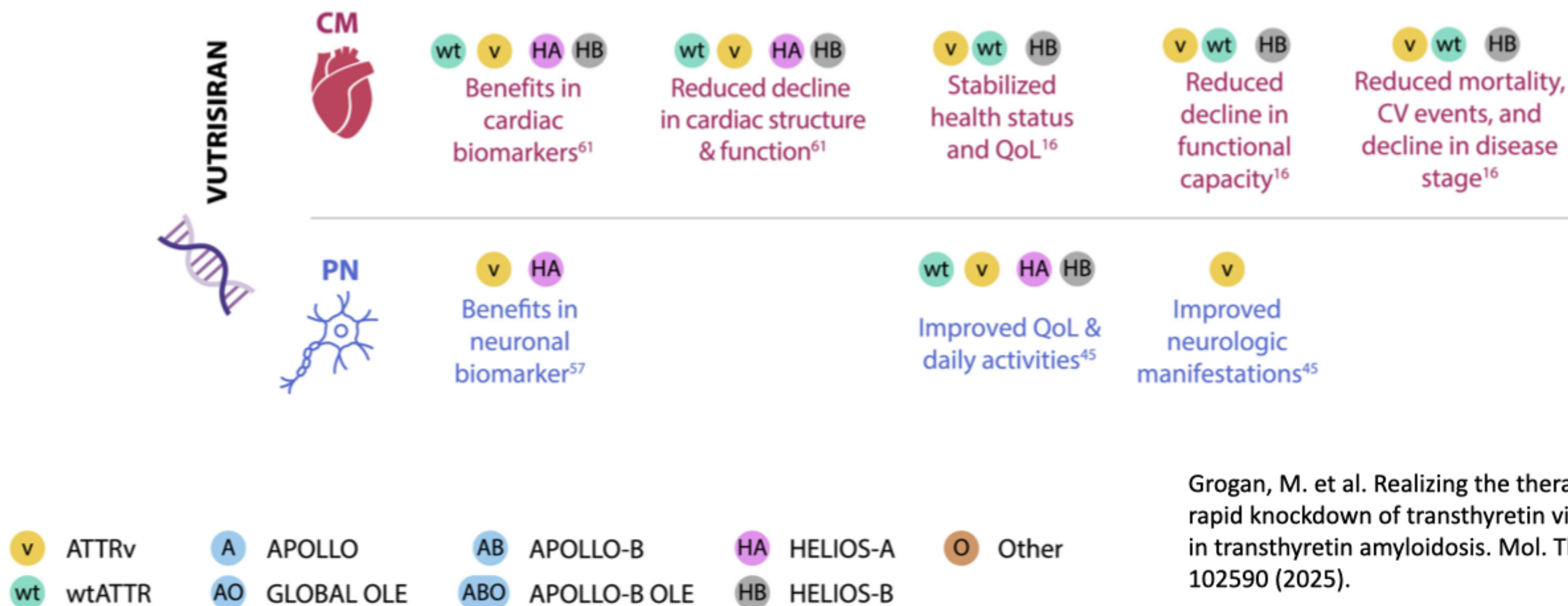
Evolución:

Observaciones:











Impact of RNAi therapeutics targeting TTR on different disease domains in ATTR amyloidosis indicates not statistically significant. 6MWT, 6-min walk test; ATTR, transthyretin amyloidosis; ATTRv, hereditary ATTR; CM, cardiomyopathy; CV, cardiovascular; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; OLE, open-label extension; PN, polyneuropathy; QoL, quality of life; RNAi, RNA interference; TTR, transthyretin; ATTRwt, wild-type ATTR.



Grogan, M. et al. Realizing the therapeutic potential of rapid knockdown of transthyretin via RNA interference in transthyretin amyloidosis. Mol. Ther. Nucleic Acids 36, 102590 (2025).

Cambio de patisiran a vutrisiran OCT2023

Ventajas de Vutrisiran frente a Patisiran para el tratamiento de la Amiloidosis Cardíaca

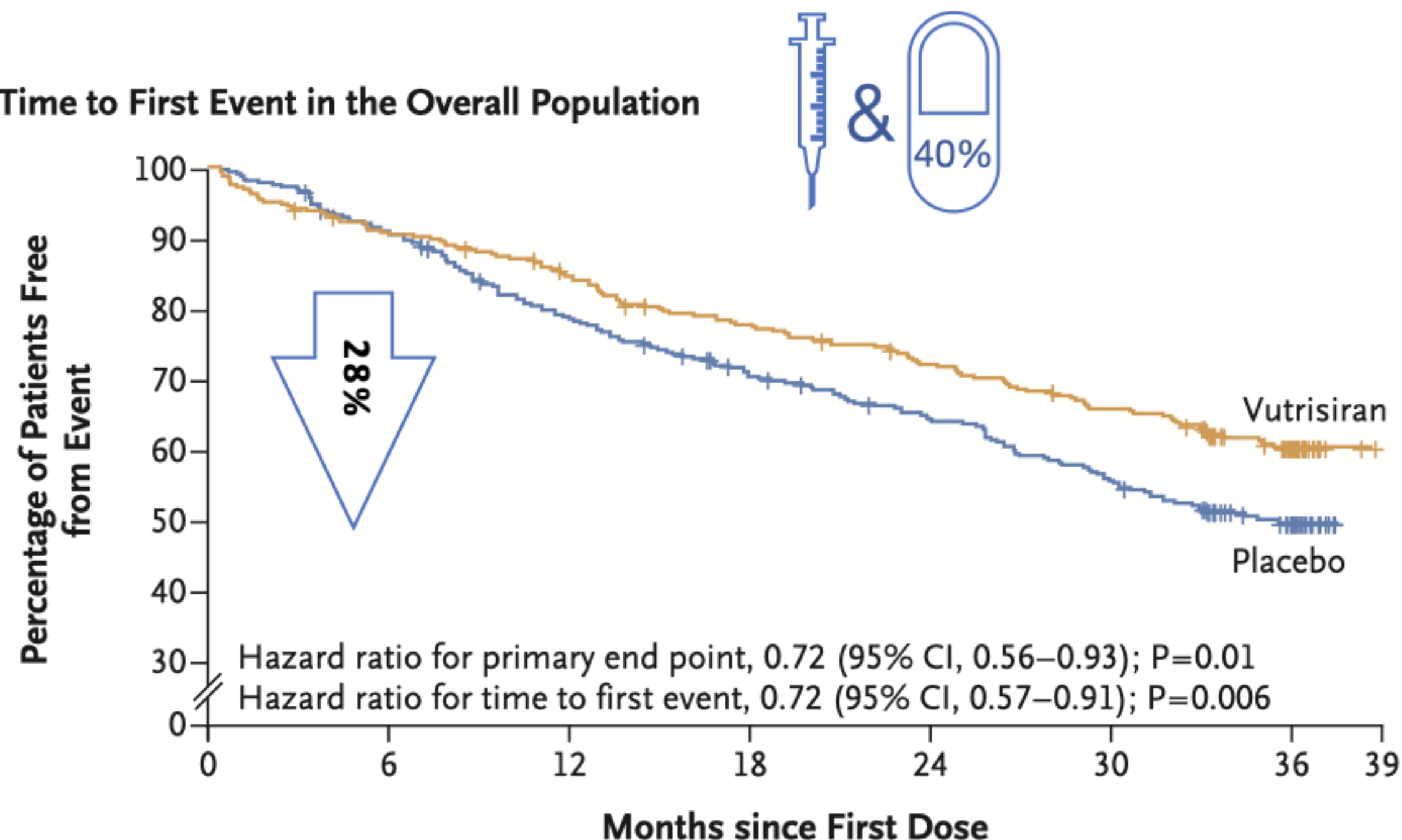
Característica	Vutrisiran	Patisiran
 Frecuencia de administración	Cada 3 meses	Cada 3 semanas
 Vía de administración	Subcutánea	Intravenosa
 Menor carga para el paciente	Menos visitas al hospital	Más visitas al hospital
 Perfil de seguridad	Similar al de patisiran, menos efectos adversos relacionados con la administración intravenosa	Buen perfil de seguridad, pero la administración intravenosa puede ser incómoda
 Eficacia	Similar en la reducción de TTR y mejora de los síntomas	Similar en eficacia clínica
 Economía	Más barato, con administración sencilla	Costes asociados al medicamento y la administración hospitalaria

HELIOS-B (Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)



Death from Any Cause & Recurrent Cardiovascular Events

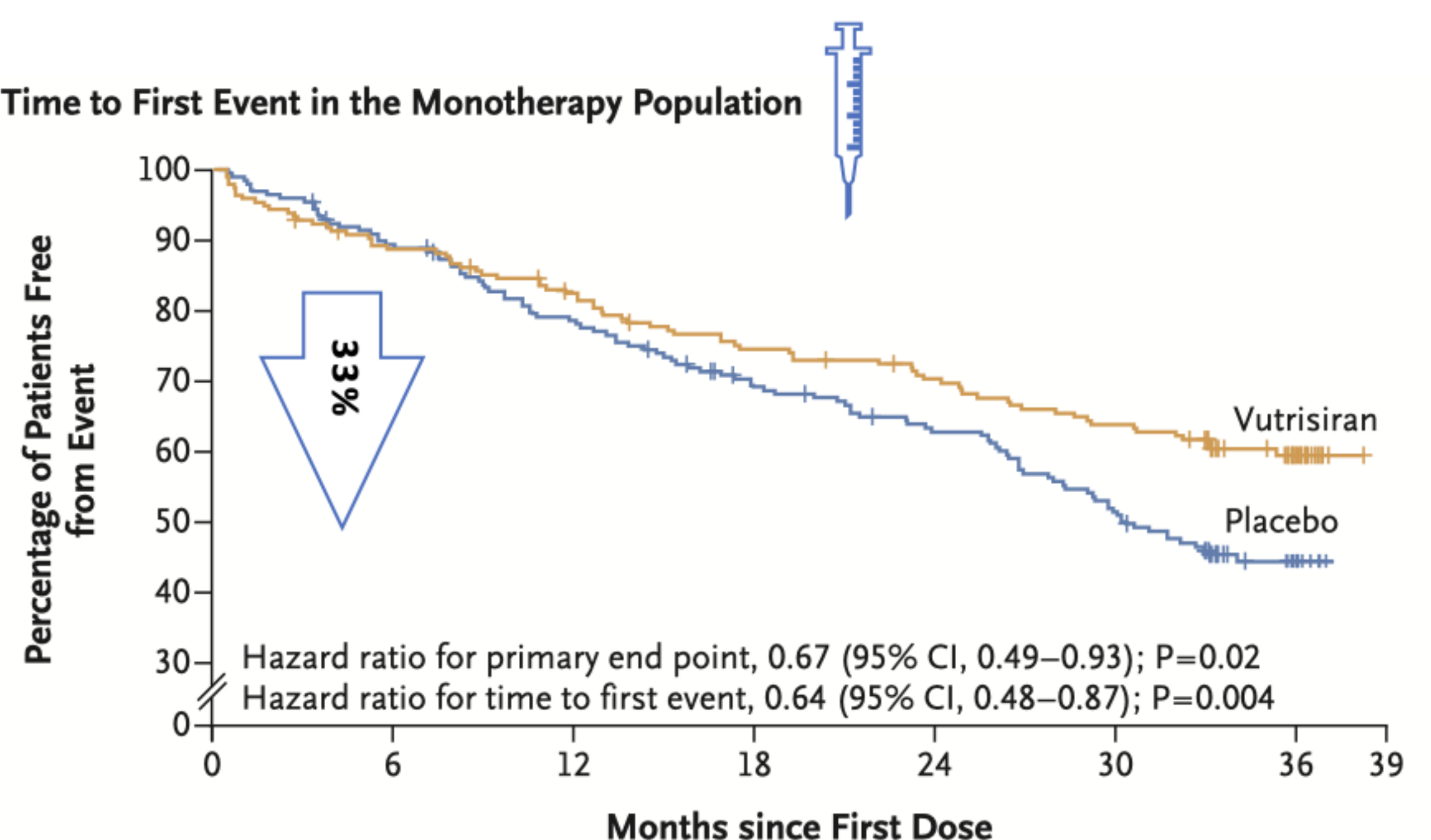
A Time to First Event in the Overall Population



No. at Risk (cumulative no. of events)

Vutrisiran	326 (0)	294 (30)	271 (50)	247 (72)	227 (90)	206 (110)	62 (125)	0 (125)
Placebo	328 (0)	295 (31)	253 (70)	221 (96)	199 (115)	172 (142)	52 (159)	0 (159)

B Time to First Event in the Monotherapy Population



No. at Risk (cumulative no. of events)

Vutrisiran	196 (0)	172 (22)	157 (34)	141 (49)	131 (57)	119 (69)	32 (76)	0 (76)
Placebo	199 (0)	175 (22)	152 (43)	130 (60)	116 (72)	95 (93)	26 (105)	0 (105)

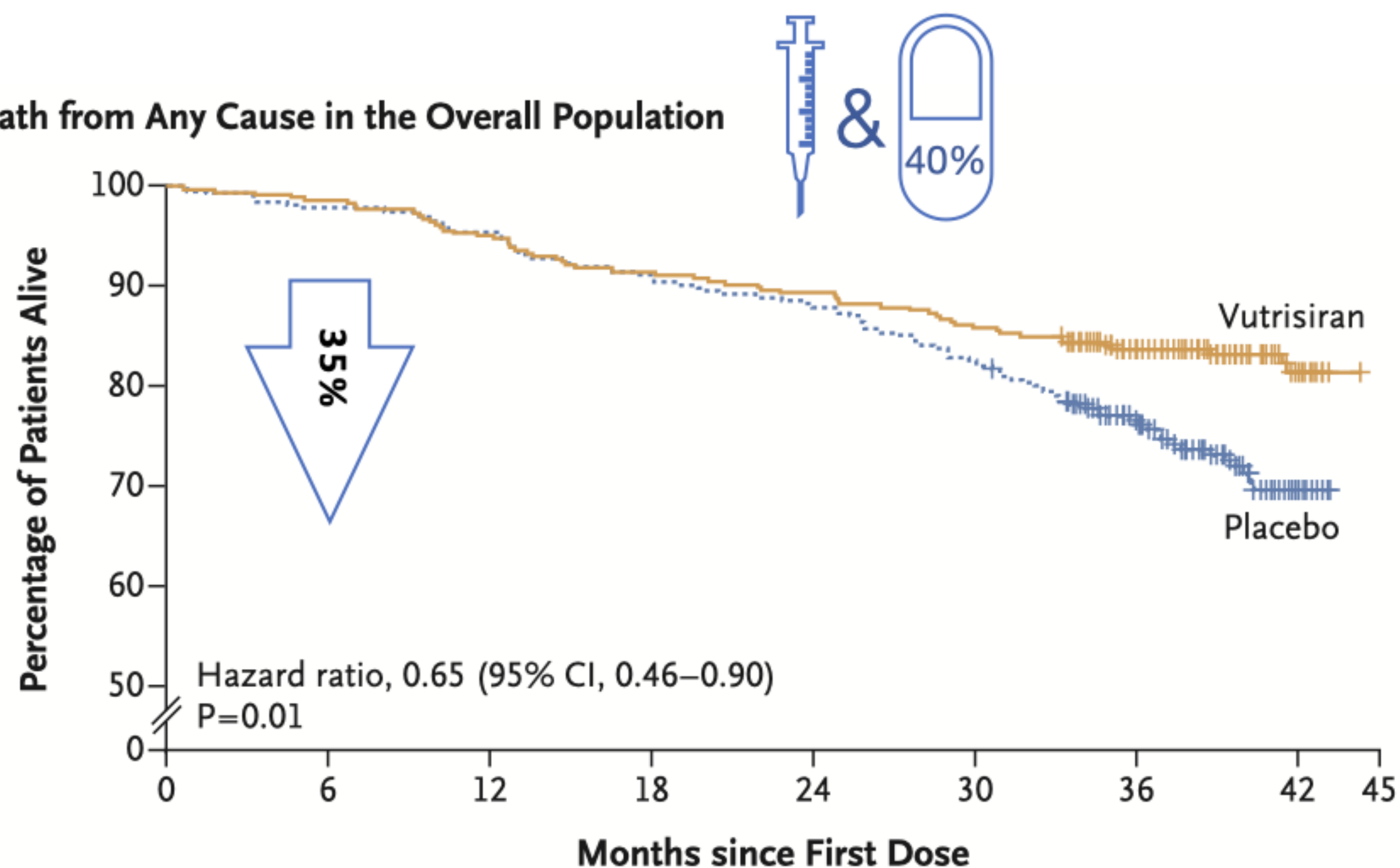
The primary end point was a composite of death from any cause and recurrent cardiovascular events (defined as hospitalizations for cardiovascular causes or urgent visits for heart failure). Panels A and B show the time to a first event (death from any cause or recurrent cardiovascular event) in the overall population and the monotherapy population, respectively. **The monotherapy population was defined as the patients who were not receiving tafamidis at baseline.**

HELIOS-B (Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)

Death from Any Cause



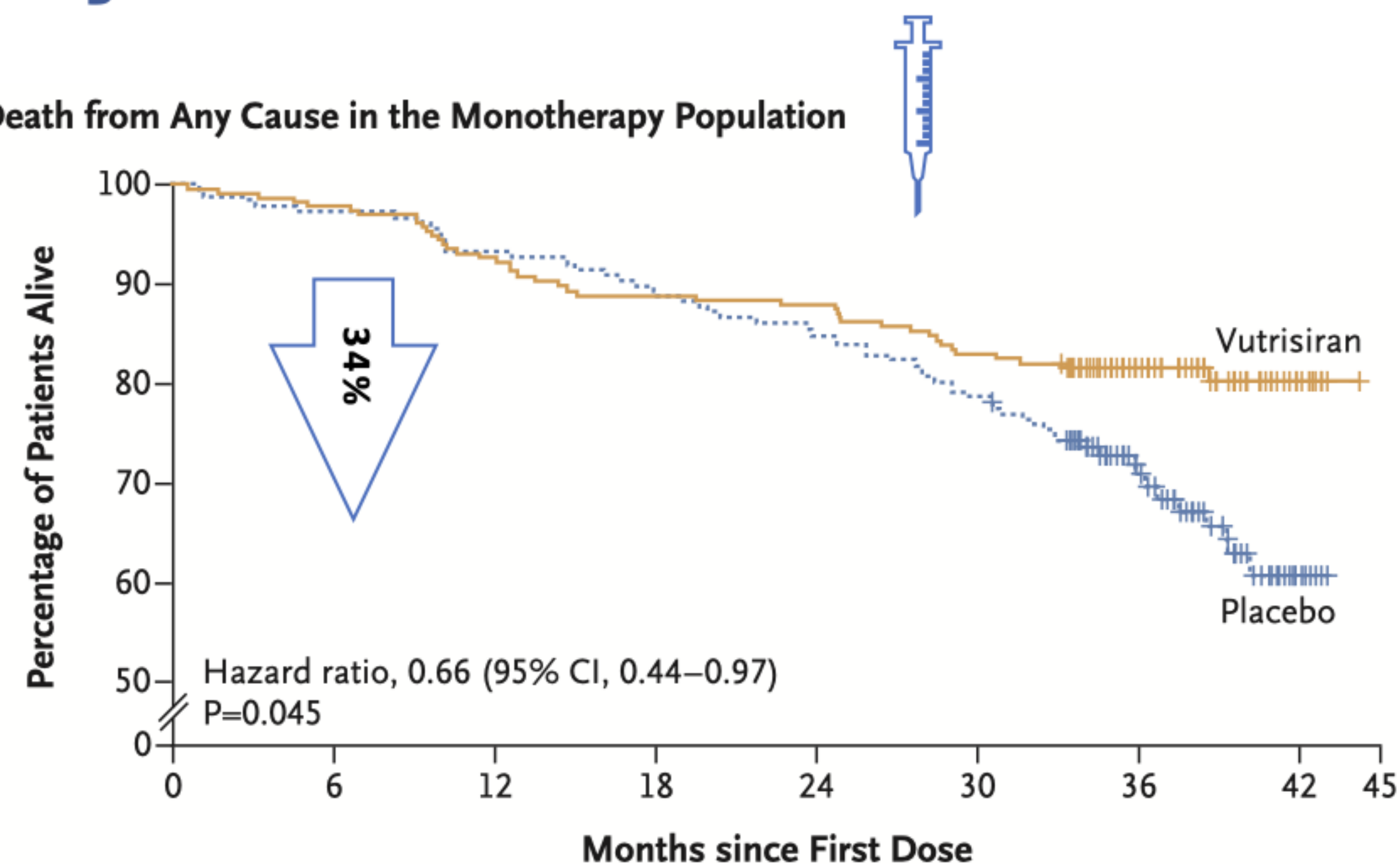
A Death from Any Cause in the Overall Population



No. at Risk (cumulative no. of events)

Vutrisiran	326 (0)	321 (5)	308 (18)	296 (30)	289 (37)	277 (49)	198 (56)	33 (60)	0 (60)
Placebo	328 (0)	321 (7)	314 (14)	299 (29)	290 (38)	271 (57)	180 (74)	24 (85)	0 (85)

B Death from Any Cause in the Monotherapy Population



No. at Risk (cumulative no. of events)

Vutrisiran	196 (0)	191 (5)	179 (17)	171 (25)	169 (27)	158 (38)	86 (41)	17 (43)	0 (43)
Placebo	199 (0)	194 (5)	188 (11)	180 (19)	172 (27)	160 (39)	79 (51)	16 (58)	0 (58)

Panels A and B show **death from any cause** through 42 months in the overall population and the monotherapy population, respectively. The Kaplan–Meier curves were adjusted according to disease severity characteristics at baseline with the use of the inverse probability of treatment weighting method.

HELIOS-B (Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy): Abstract



PATIENTS



WHO 654 adults

Median age, 77 years

Men: 93%; Women: 7%

CLINICAL STATUS

Presence of TTR amyloid deposits in a tissue-biopsy specimen or fulfillment of scintigraphy-based diagnostic criteria for ATTR amyloidosis with cardiomyopathy

Cardiac involvement as assessed with transthoracic echocardiography

Clinical history of heart failure

N Engl J Med 2025;392:33-44.
DOI: 10.1056/NEJMoa2409134

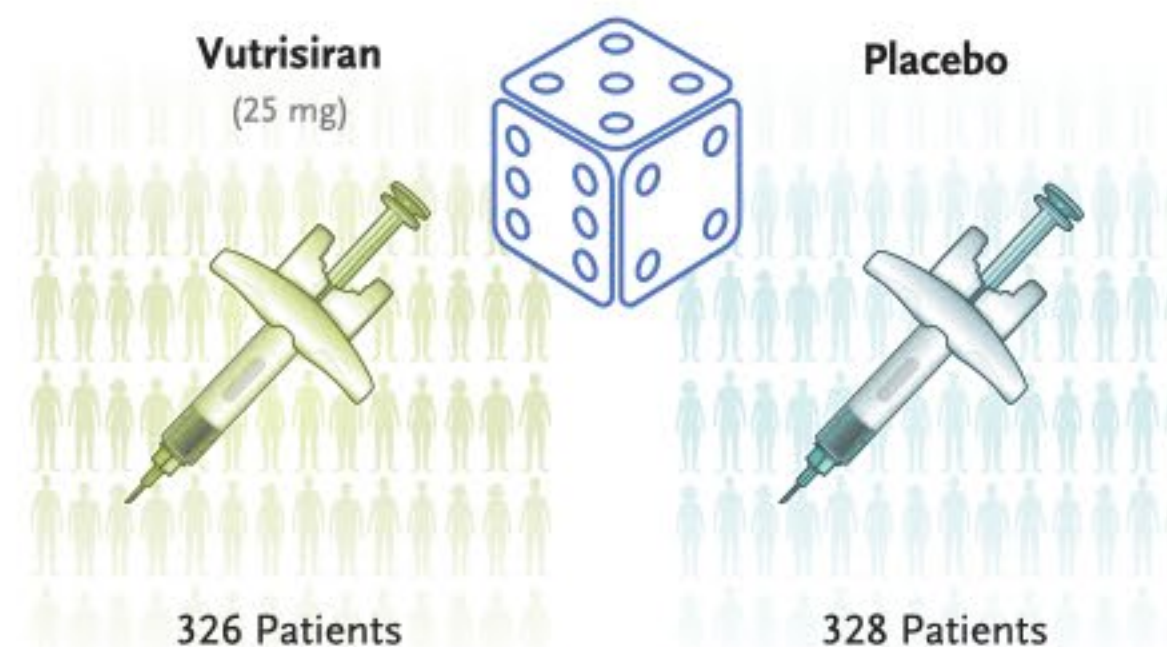
40% of the patients were using tafamidis at baseline. Of the patients who were not already taking tafamidis, approximately one fifth began taking it during the trial.

TRIAL DESIGN

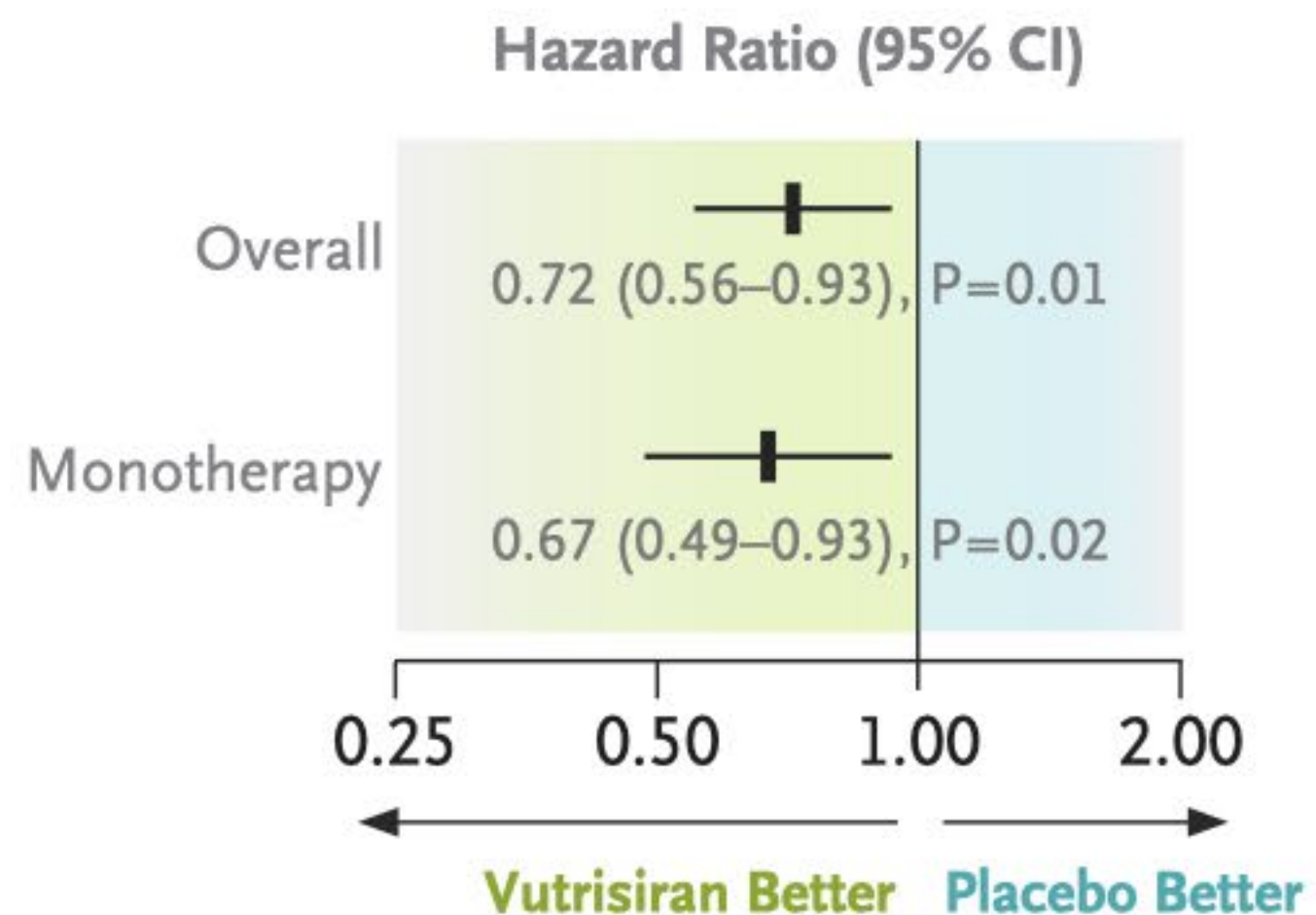
- PHASE 3
- DOUBLE-BLIND
- RANDOMIZED
- PLACEBO-CONTROLLED
- LOCATION: 87 SITES IN 26 COUNTRIES

CONCLUSIONS

In patients with ATTR amyloidosis with cardiomyopathy, treatment with vutrisiran every 12 weeks for up to 36 months resulted in a lower risk of a composite of death from any cause and recurrent cardiovascular events than placebo.



Death and Recurrent Cardiovascular Events



The risk of death from any cause and recurrent cardiovascular events up to 36 months was lower with vutrisiran than with placebo, both in the overall population and in the monotherapy population.

Safety



The incidence of adverse events with vutrisiran was similar to or lower than that with placebo.



SEGUIMIENTO



Guía de Seguimiento de Pacientes con Amiloidosis ATTRv

Herramienta y dominio	Características clínicas	Umbral que indica progresión	Periodicidad
Historia clínica	Eventos cardiovasculares	Ingresos hospitalarios	6 meses
Clase funcional NYHA	El cambio grado de disnea	↑ Clase funcional	6 meses
Cuestionarios calidad de vida	Kansas City EQ-5D	↓ 5p KCCQ= deterioro / ↓ 10p= deterioro moderado ↓ 10% EQ-5D = deterioro	6 meses
Capacidad funcional	6 MWT (test de la marcha)	↓ 30-40 m cada 6 meses	6 meses
Blomarcadores	NT-proBNP TnTus	↑ 30% con límite de 300 pg/mL ↑ 30%	6 meses
Ecocardiograma	Grosor de la pared VI Función sistólica Empeoramiento diástole	↑ ≥ 2mm del grosor de la pared VI ↓ ≥5% FEVI / ↓ ≥5mL Vol. sistólico / ↑ ≥1% SLG VI Deterioro de la función diastólica	12 meses
ECG/Holter	Arritmias o alteraciones de la conducción	Alt. conducción intraventricular (Bloqueo rama nuevo) Bloqueo AV de nueva aparición (cualquier grado) Pausas sinusales, disfunción nodo sinusal FIBRILACIÓN AURICULAR	4-6 meses

Seguimiento cardiológico

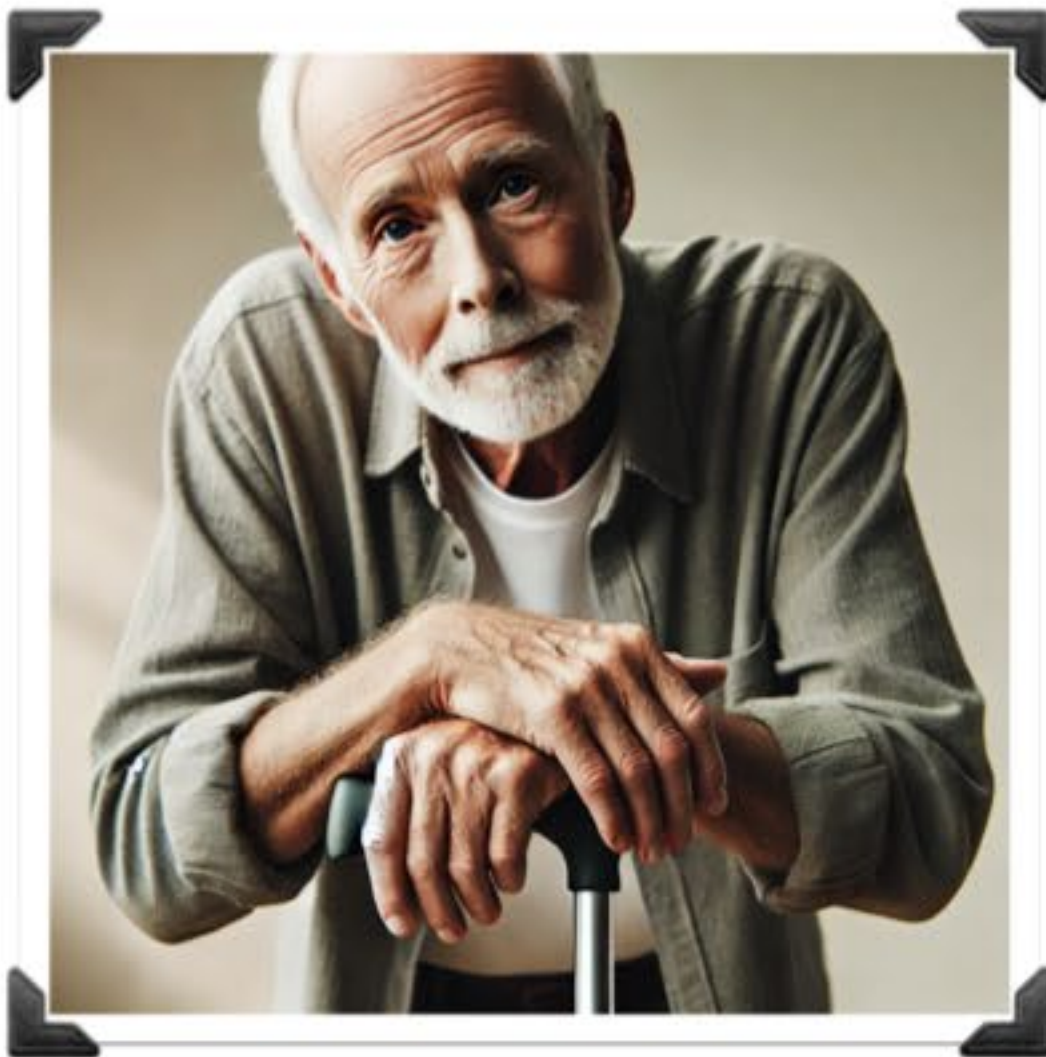
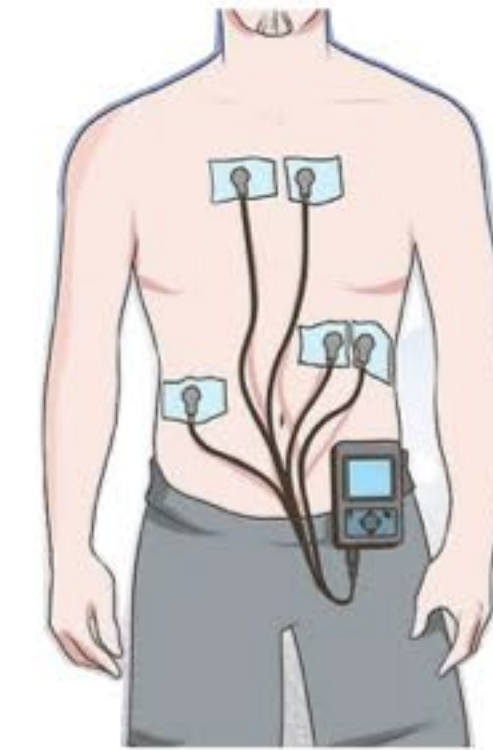
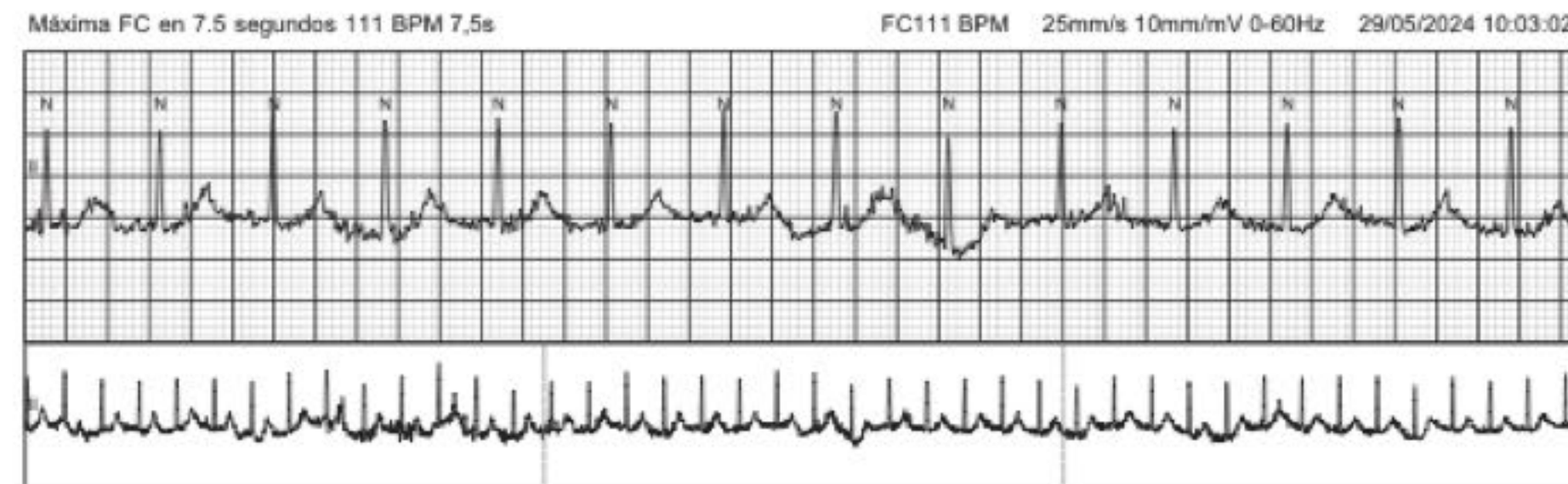
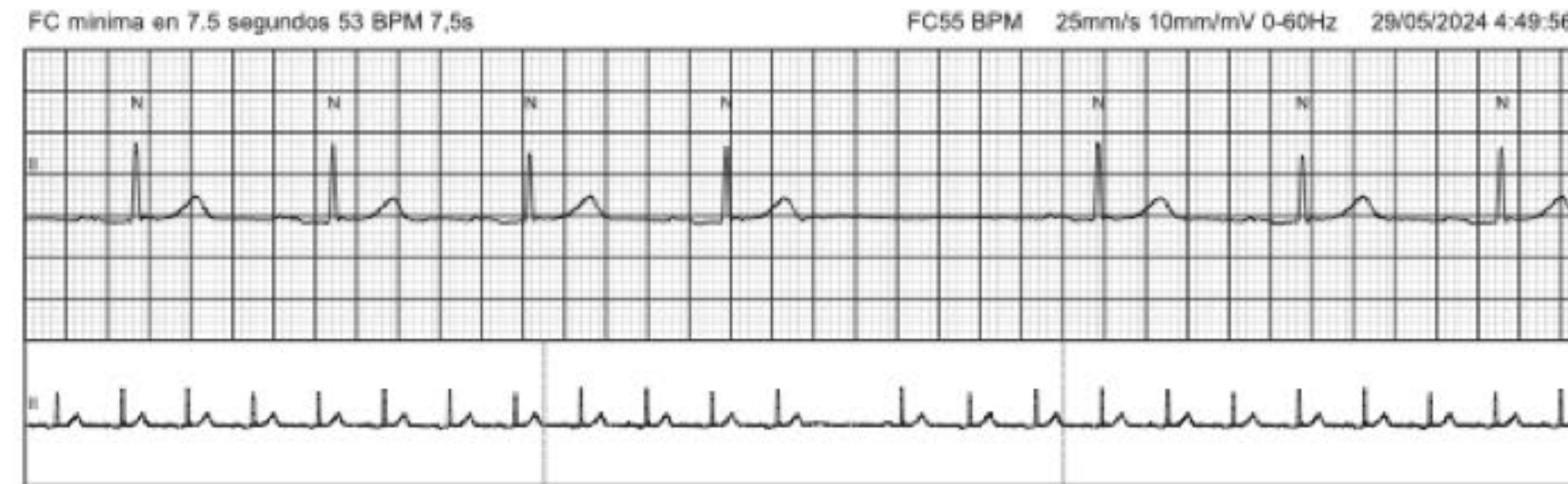


Imagen creada con IA (Dall-E), esta persona no existe



- Ritmo sinusal.
- Sin evidencia de alteraciones del ritmo, la conducción AV ó intraventricular, ni episodios de FA.
- Extrasístoles auriculares aislados poco frecuentes.
- Se realiza Holter ECG cada 3-4 meses coincidiendo con las administraciones de vutrisiran.



Evolución de la escala RODS

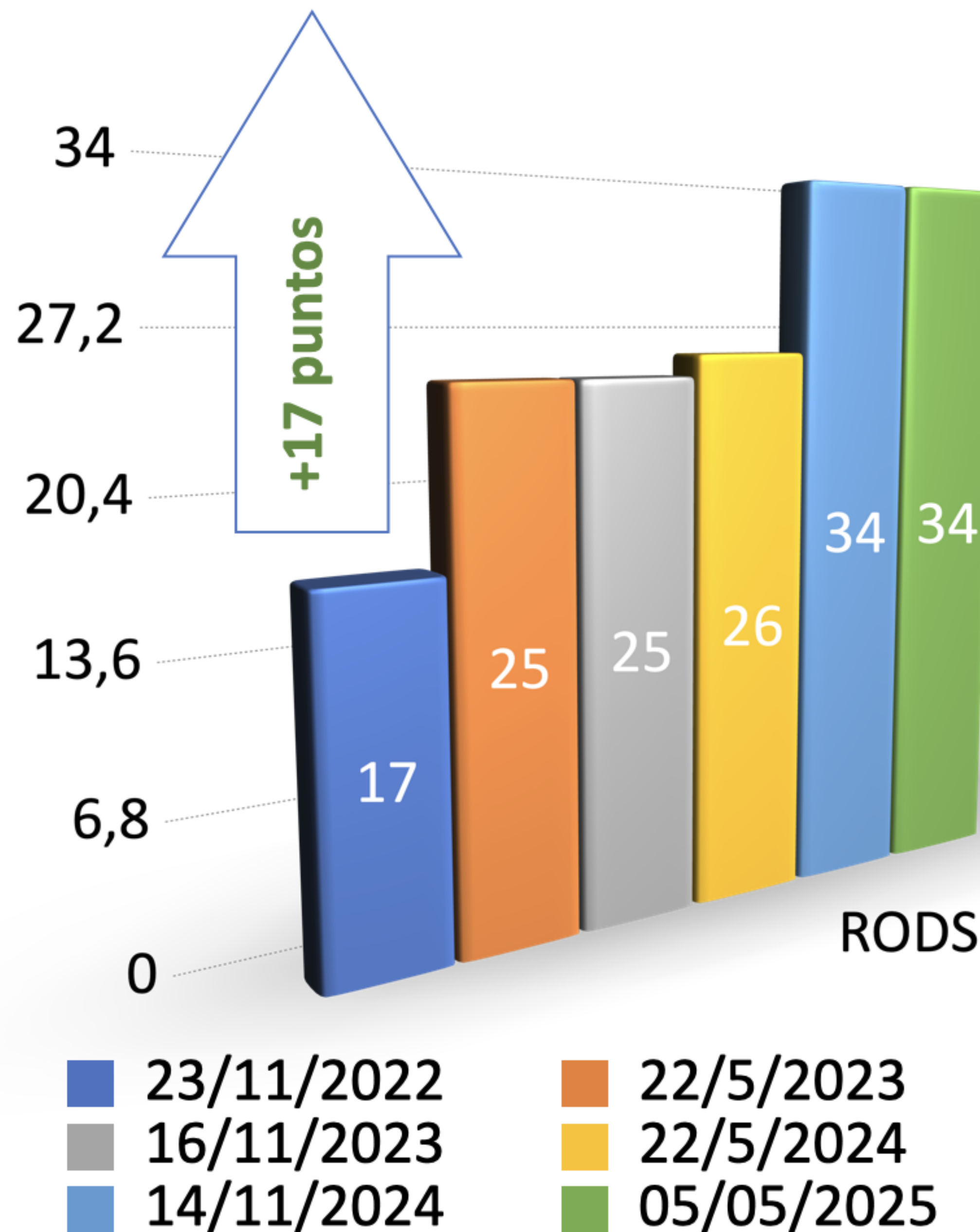
La RODS evalúa varios dominios relacionados con la capacidad funcional:

1. Movilidad
2. Autocuidado
3. Actividades domésticas
4. Participación en actividades sociales
5. Tareas diarias comunes

La RODS utiliza un enfoque de puntaje, donde se evalúa la capacidad del paciente para realizar diversas actividades. Cada actividad recibe una puntuación en función del grado de dificultad o limitación experimentado por el paciente.

• **Alta puntuación (cercana al máximo posible):** Indica una menor discapacidad, es decir, el paciente es capaz de realizar muchas actividades sin dificultades significativas.

• **Baja puntuación:** Indica una mayor discapacidad. El paciente experimenta más limitaciones y dificultades para llevar a cabo actividades diarias esenciales.





Evolución de la escala COMPASS

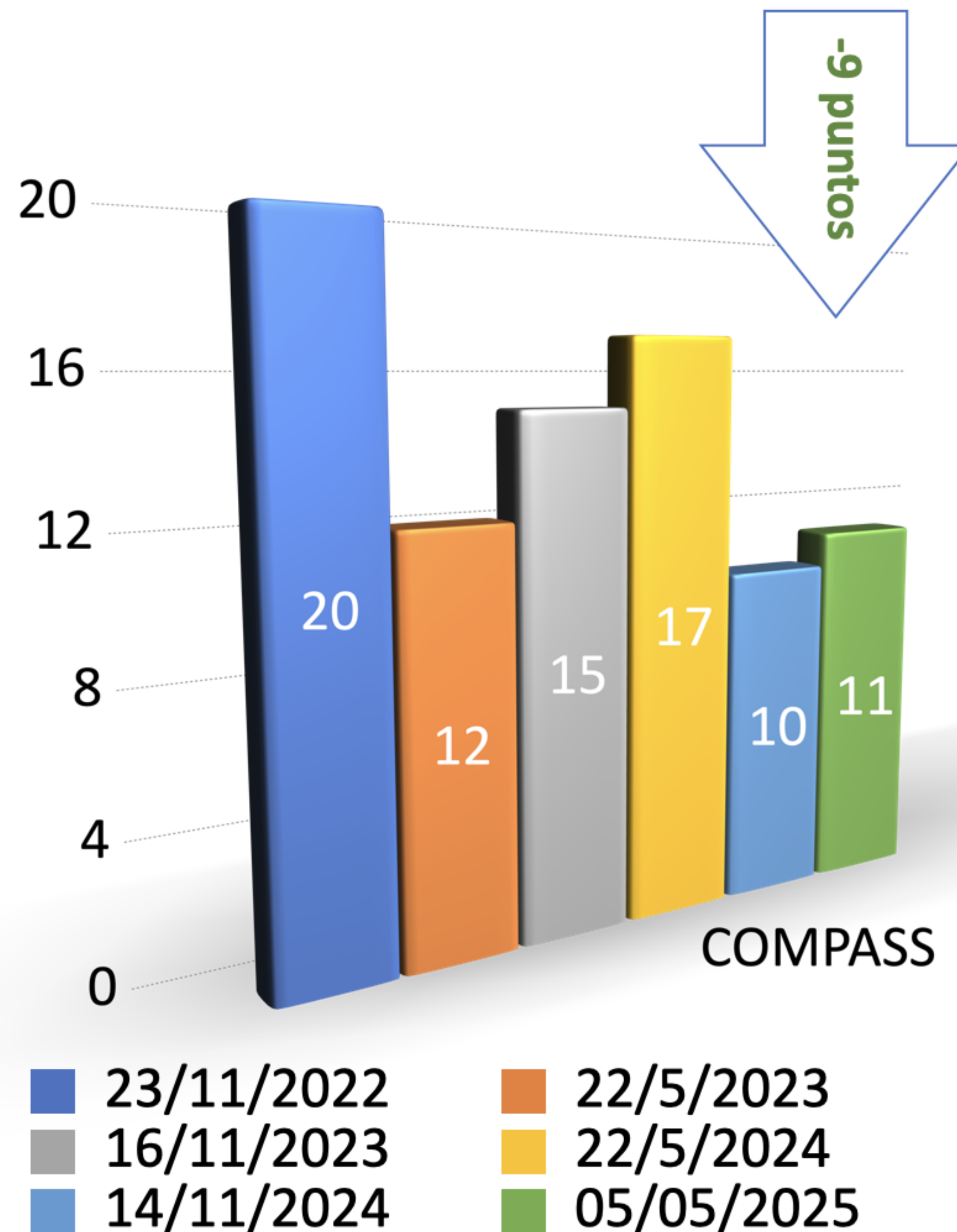
La escala COMPASS mide síntomas que afectan diversas áreas controladas por el sistema nervioso autónomo, entre ellas:

1. Cardiovascular: Hipotensión ortostática, taquicardia, etc.
2. Gastrointestinal: Náuseas, distensión, diarrea, estreñimiento.
3. Sudomotor: Sudoración excesiva o reducida.
4. Urogenital: Dificultades urinarias, disfunción sexual.
5. Ojos y boca: Sequedad en los ojos o boca.
6. Otros síntomas autonómicos: Como intolerancia al calor o frío.

• 0 - 20 puntos: Leve disfunción autonómica o ausencia de síntomas significativos.

• 21 - 40 puntos: Moderada disfunción autonómica, los síntomas interfieren con algunas actividades diarias.

• Más de 40 puntos: Disfunción autonómica severa, los síntomas afectan considerablemente la calidad de vida y la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas.





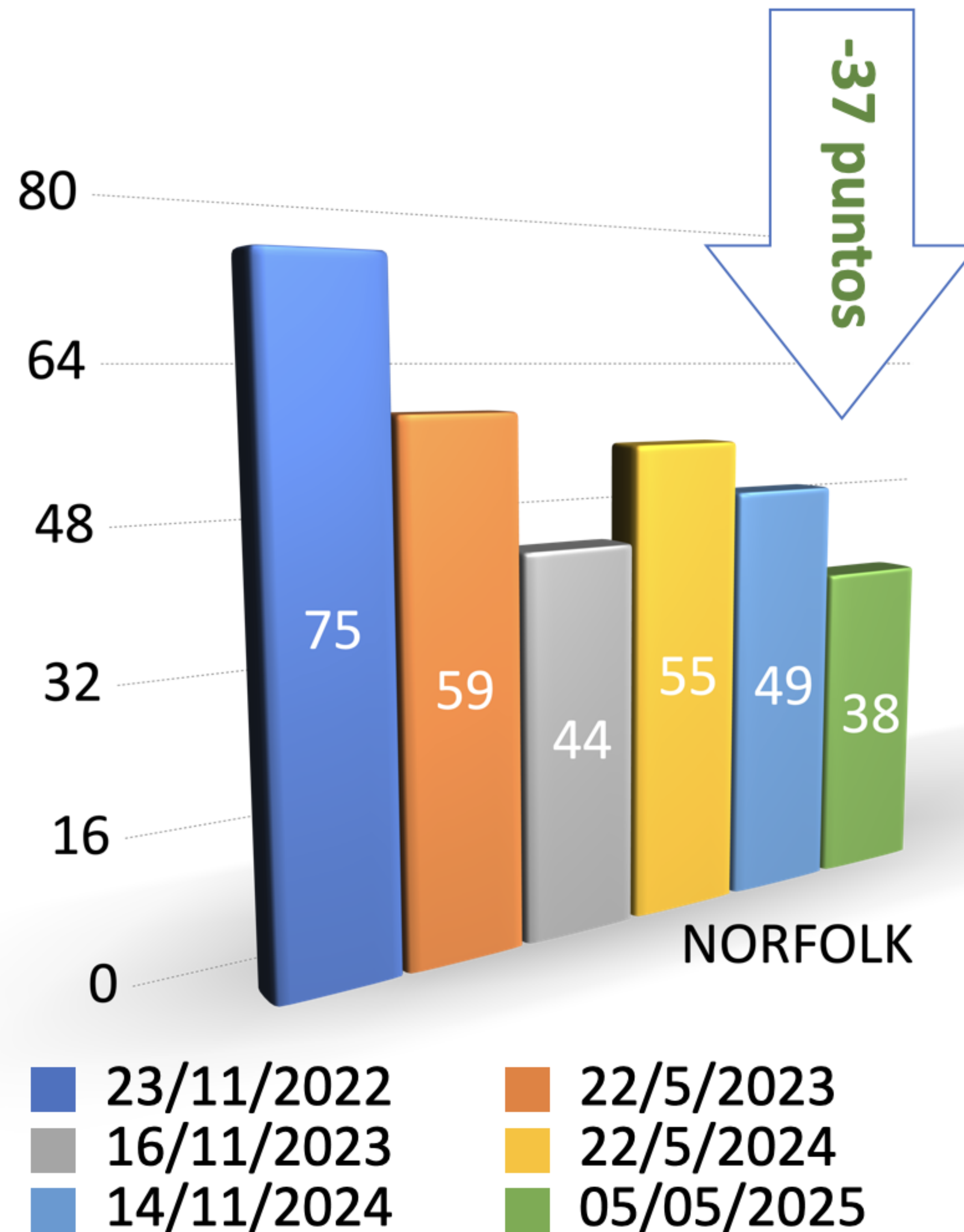
Evolución de la escala NORFOLK

La Escala Norfolk QOL-DN (Quality of Life–Diabetic Neuropathy)

Componentes de la Escala Norfolk QOL-DN:

1. Función física: Impacto de la neuropatía sobre la movilidad y la capacidad de realizar tareas diarias.
2. Función de las extremidades inferiores: Síntomas como dolor, hormigueo o entumecimiento en las piernas y pies.
3. Autonomía y control de la enfermedad: Capacidad del paciente para manejar su enfermedad y los síntomas de la neuropatía.
4. Función social: Impacto de la neuropatía en la participación en actividades sociales y relaciones.
5. Bienestar emocional: Ansiedad, depresión, y otros aspectos emocionales relacionados con el manejo de la neuropatía.

- Puntaje bajo: Indica que el paciente tiene pocos síntomas de neuropatía diabética y que su calidad de vida no está significativamente afectada.
- Puntaje moderado: Refleja una afectación moderada de la calidad de vida, con limitaciones funcionales y síntomas físicos perceptibles, pero manejables.
- Puntaje alto: Sugiere una afectación severa de la calidad de vida. El paciente experimenta síntomas graves de neuropatía diabética, limitaciones importantes en la movilidad, dificultad para realizar actividades diarias y un impacto emocional considerable.



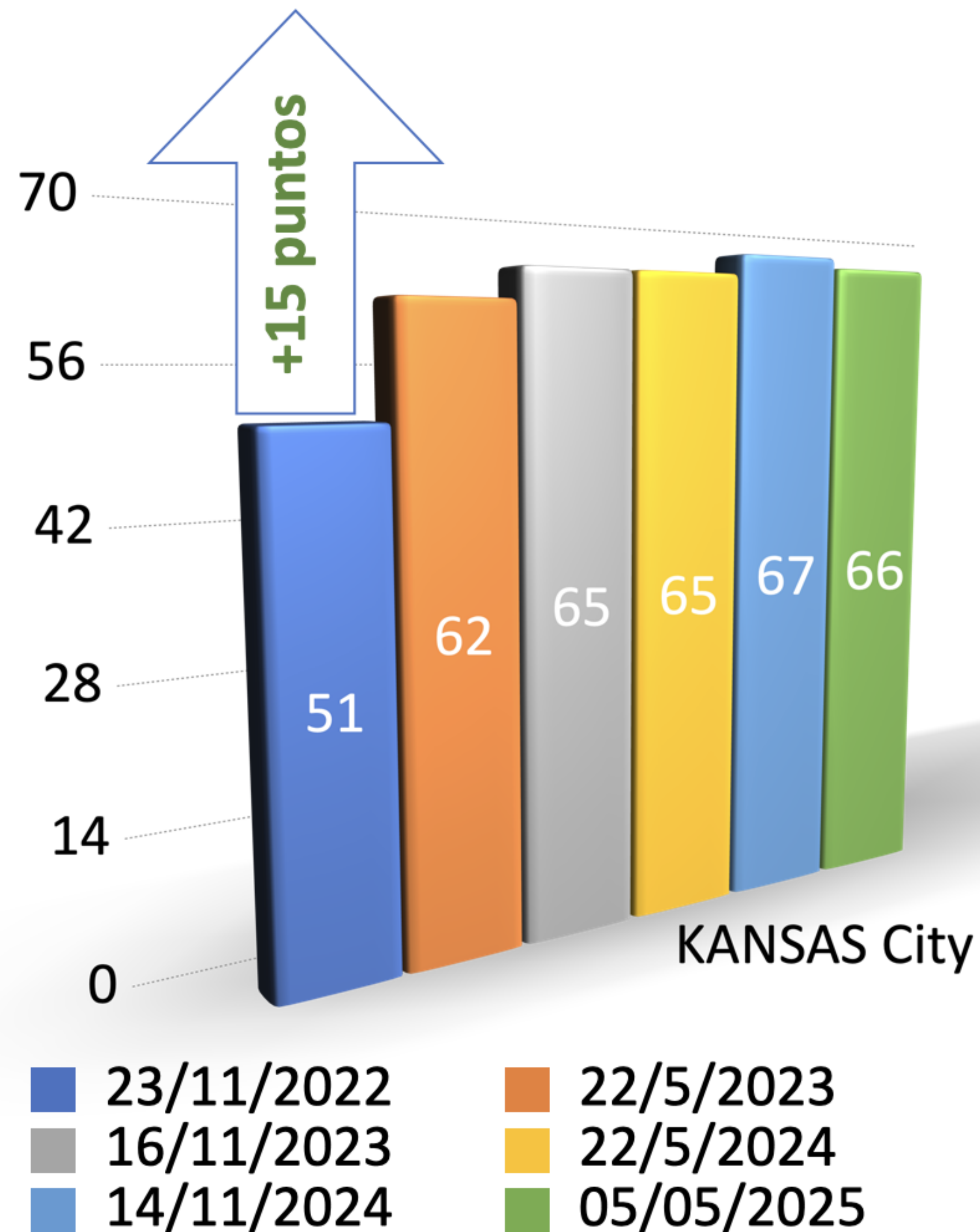


Evolución del Kansas-City

	<ul style="list-style-type: none"> • 0 - 24 puntos: Muy mal estado de salud. El paciente tiene síntomas graves y está severamente limitado en sus actividades diarias, con una calidad de vida muy afectada por la insuficiencia cardíaca.
	<ul style="list-style-type: none"> • 25 - 49 puntos: Mal estado de salud. Aunque el paciente tiene síntomas y limitaciones considerables, todavía es capaz de realizar algunas actividades, pero su calidad de vida está significativamente comprometida.
	<ul style="list-style-type: none"> • 50 - 74 puntos: Moderado estado de salud. El paciente presenta síntomas y limitaciones, pero es capaz de realizar la mayoría de sus actividades diarias. Su calidad de vida está afectada, pero de manera moderada.
	<ul style="list-style-type: none"> • 75 - 100 puntos: Buen estado de salud. El paciente tiene pocos síntomas y limitaciones físicas. Su calidad de vida está menos afectada y puede realizar la mayoría de sus actividades diarias sin dificultad.



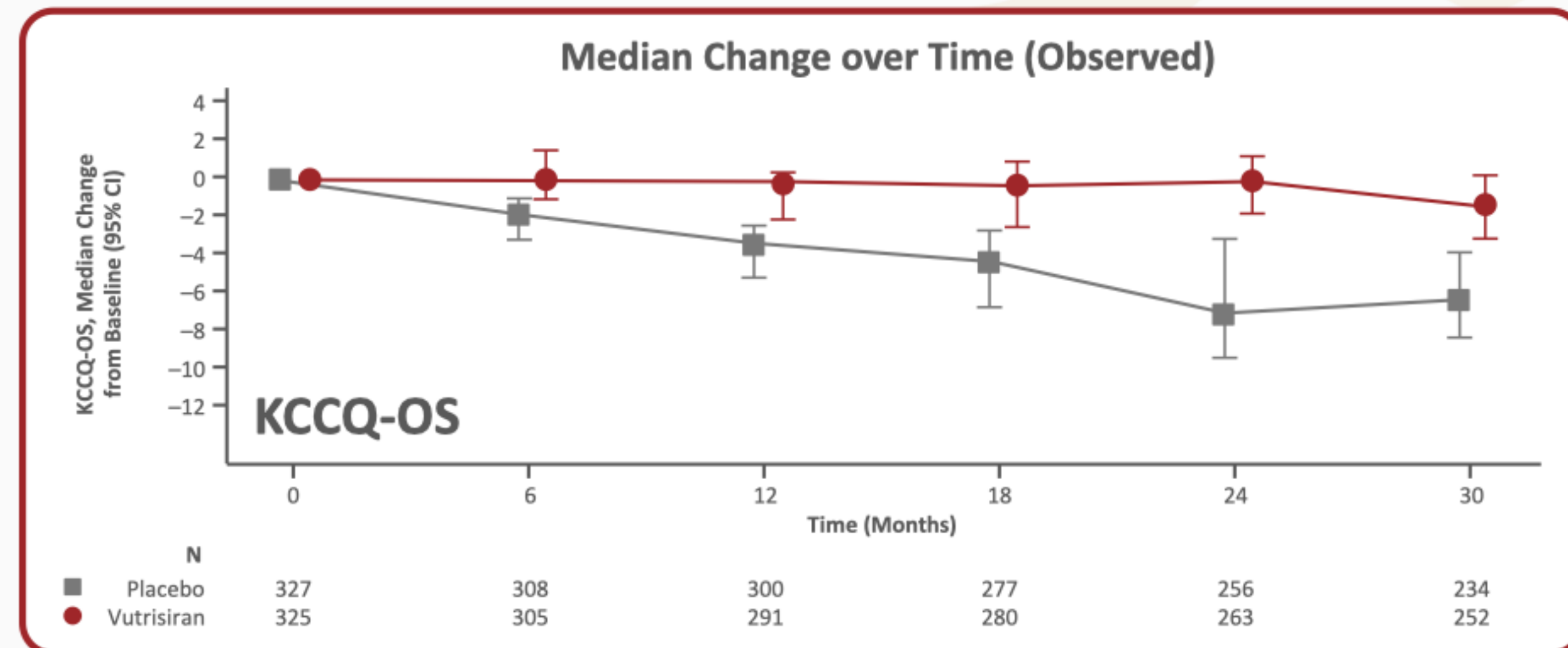
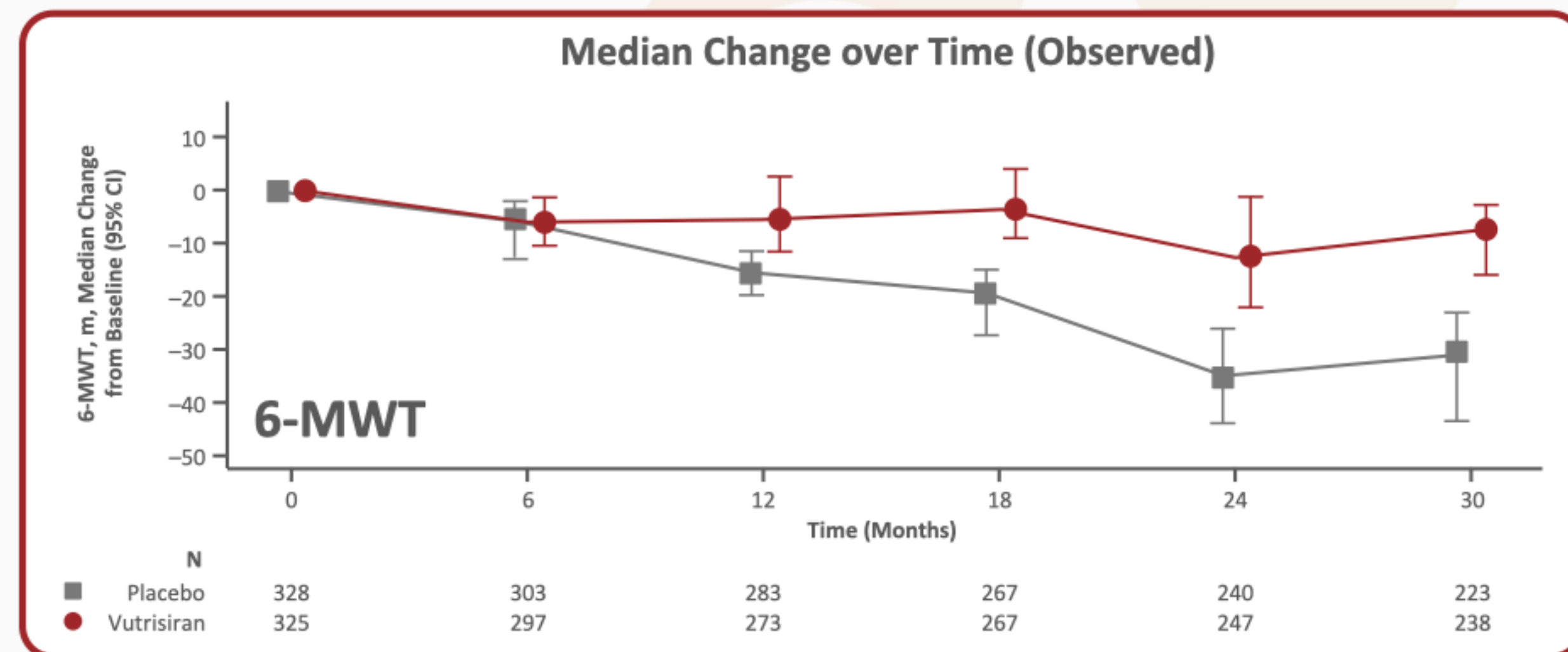
Mejoras o empeoramientos clínicos: Un cambio de más de 5 puntos en el puntaje total del KCCQ se considera clínicamente significativo. Esto puede reflejar una mejora o empeoramiento en la calidad de vida y la funcionalidad del paciente.



HELIOS-B Death from Any Cause & Recurrent Cardiovascular Events

Change from Baseline at Month 30	Overall Population	
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)
6-MWT, n	285	294
Median	-30.65	-7.50
LS mean (SEM)	-71.88 (4.79)	-45.42 (4.62)
LS mean difference (95% CI)	—	26.46 (13.38, 39.55)
p-value	—	0.00008
KCCQ-OS, n	298	306
Median	-6.25	-1.30
LS mean (SEM)	-15.49 (1.26)	-9.68 (1.19)
LS mean difference (95% CI)	—	5.80 (2.40, 9.20)
p-value	—	0.0008
NYHA Class, n	328	326
Stable or improved %	61	68
Difference in % patients stable or improved (95% CI)	—	8.7 (1.3, 16.1)
p-value	—	0.0217

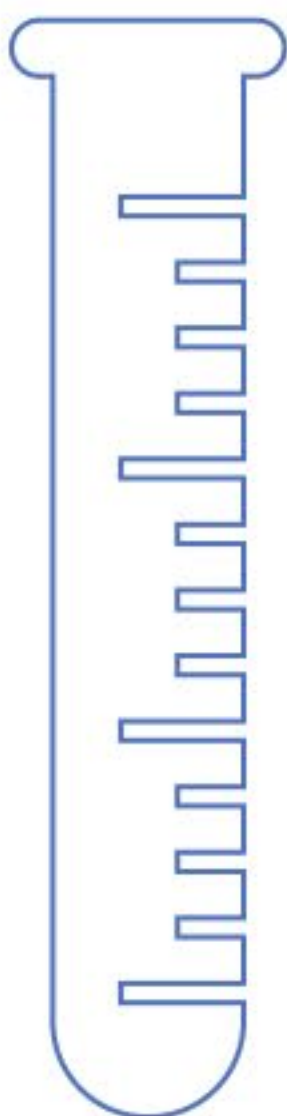
© The New England Journal of Medicine (2024)



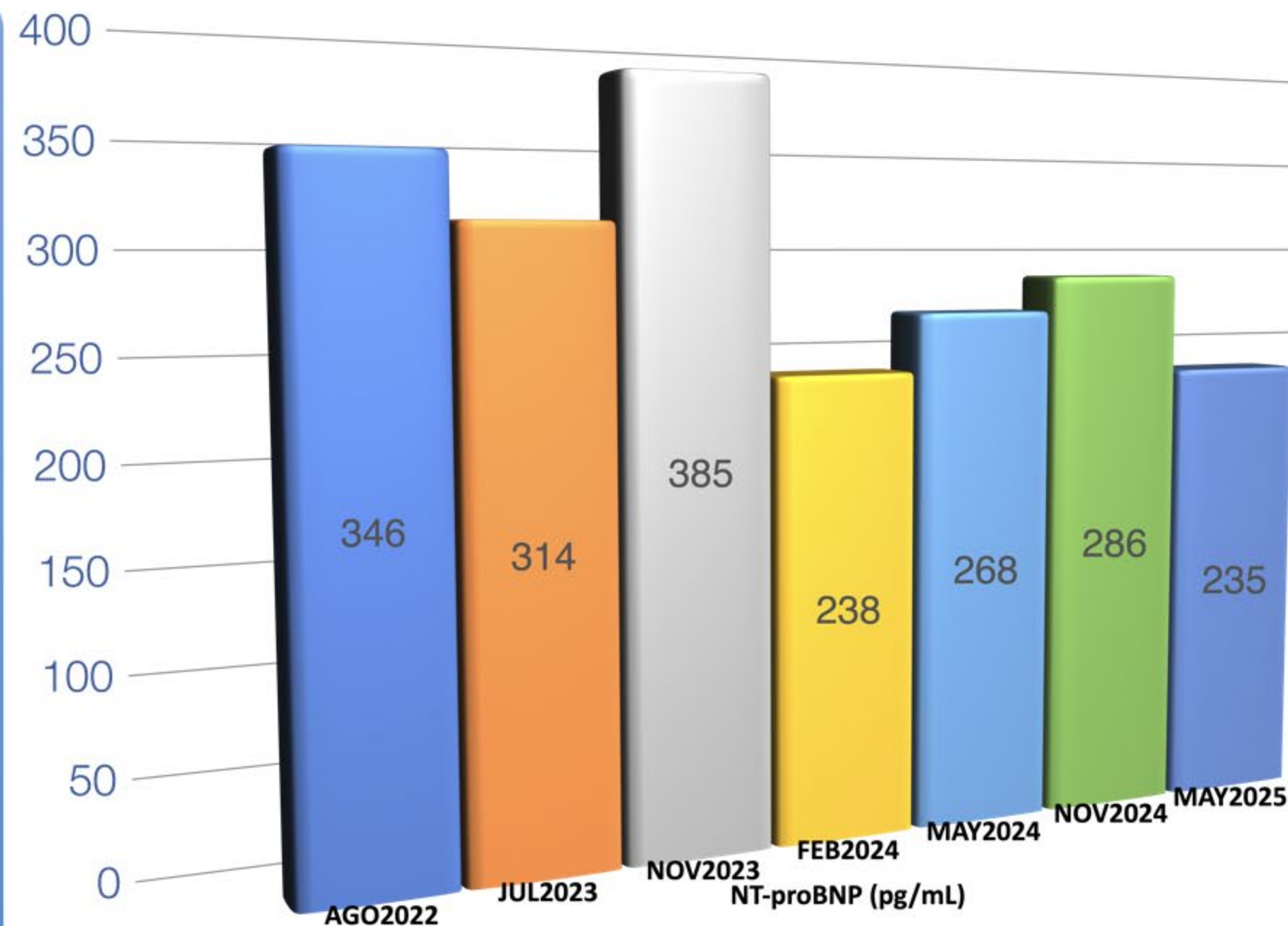
N Engl J Med 2025;392:33-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2409134. LS mean accounts for missing data due to death or HT/LVAD, unable to walk due to disease progression (only for 6-MWT) that were imputed from resampling of worst 10%. Median representation is based on observed data only, no imputations due to death/unable to walk due to disease progression. Abbreviations: 6-MWT, 6-minute walk test; CI, confidence interval; HT, heart transplant; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; LS, least squares; LVAD, left ventricular assist device; NYHA, New York Heart Association; SEM, standard error of the mean.



ESTUDIO CARDIOLÓGICO - Evolución de los parámetros analíticos

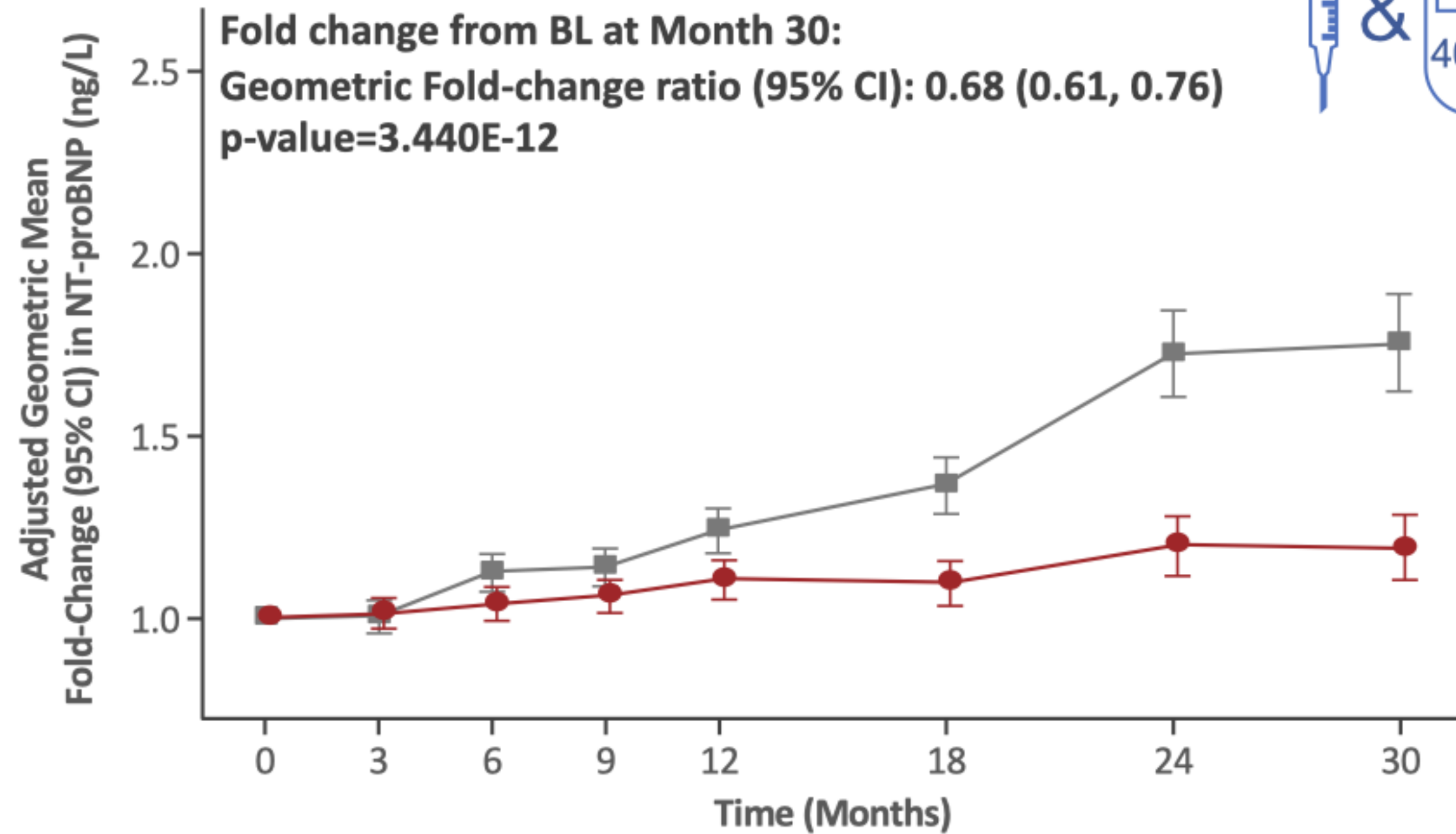


1. **AGO2022** → NT-proBNP 346 pg/mL
2. **JUL2023** → NT-Pro-BNP 314 pg/mL TSH 1.09 μ UI/
mL Vitamina A * 0.04 mg/L
3. **NOV2023** → Prealbúmina <3 mg/dL, Vitamina A
0,03 mg/dL, NT-ptoBNP 385 pg/mL, Tnlus 3,7 ng/L
4. **FEB2024** → NT-proBNP 238 pg/mL, TnTlus 1,8 ng/L,
Vitamina A 0,04 mg/L, TSH normal.
5. **MAY2024** → NT-proBNP 268 pg/mL, Tnlus 5,8 ng/L,
Vitamina A 0,04 mg/L Prealbumina <3 mg/dL
6. **NOV2024** NT-proBNP 286 pg/mL (Tnlus 5,1 ng/L)
Vitamina A 0,06 mg/L Prealbumina <3 mg/dL
7. **MAY2025** NT-proBNP 235 pg/mL
Vitamina A 0,06 mg/L Prealbumina <3 mg/dL



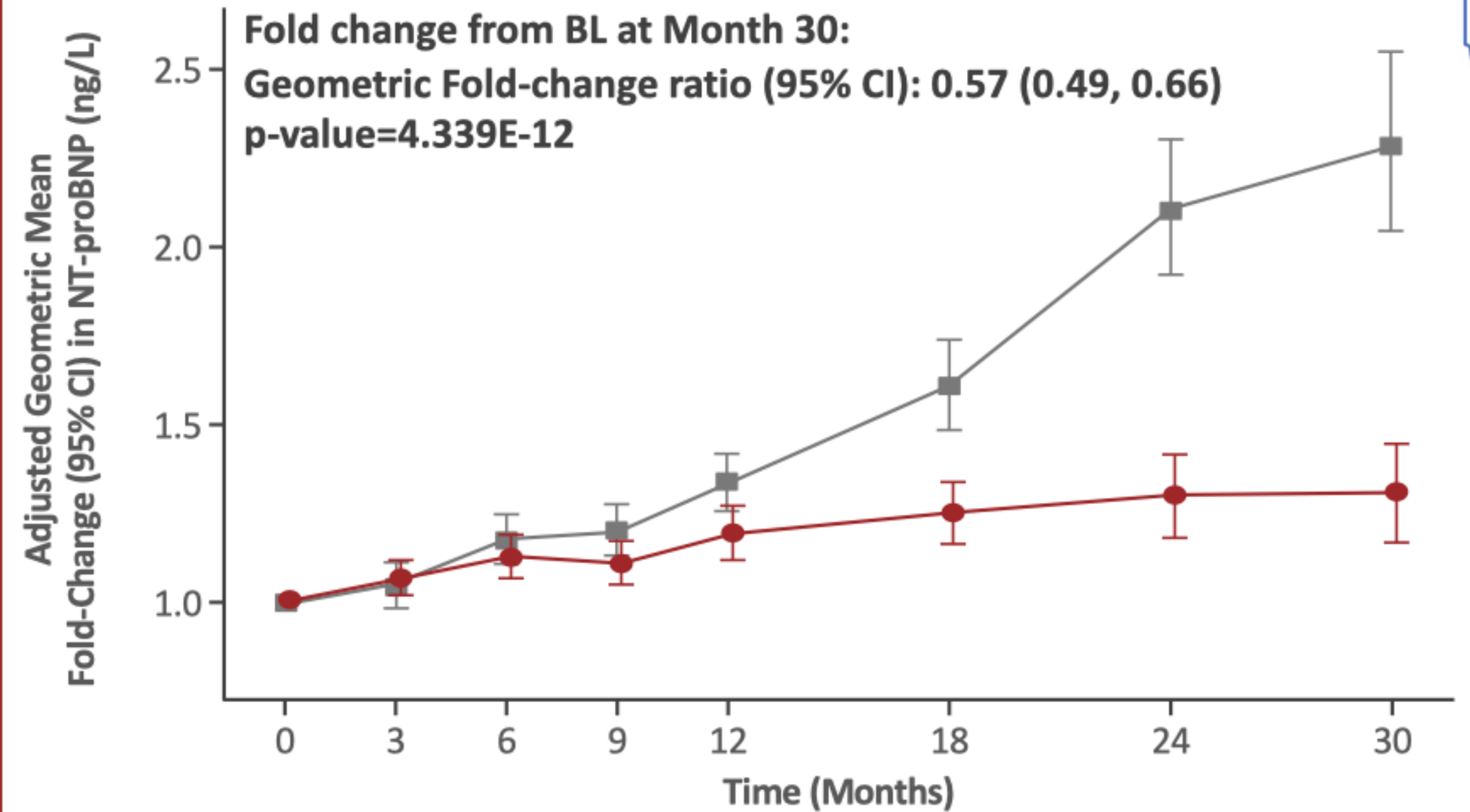
HELIOS-B: Biomarker Prognostic of Mortality in ATTR-CM

Overall Population



N	0	3	6	9	12	18	24	30
Placebo	328	304	299	296	287	262	235	203
Vutrisiran	326	297	295	289	282	260	239	223

Monotherapy Population



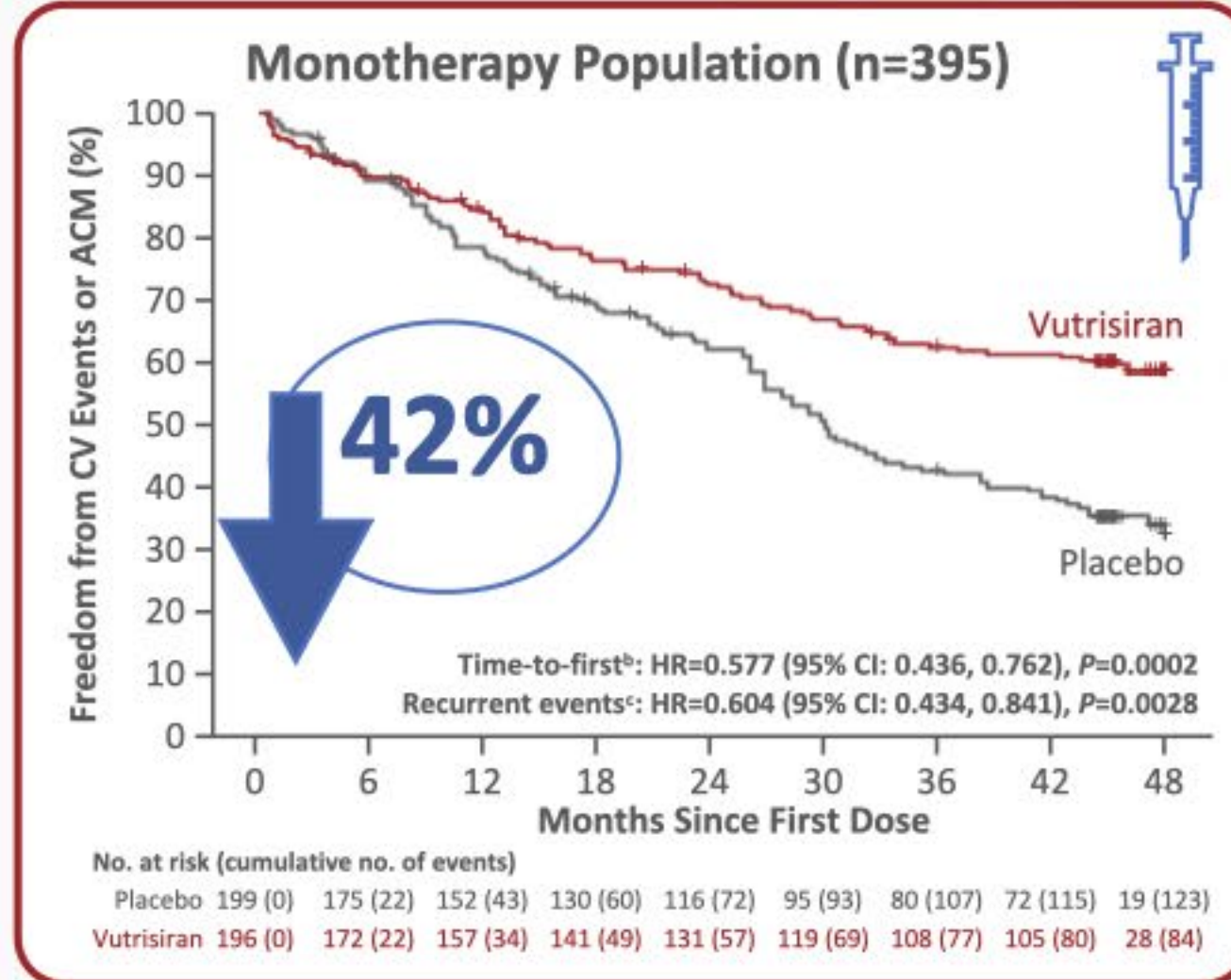
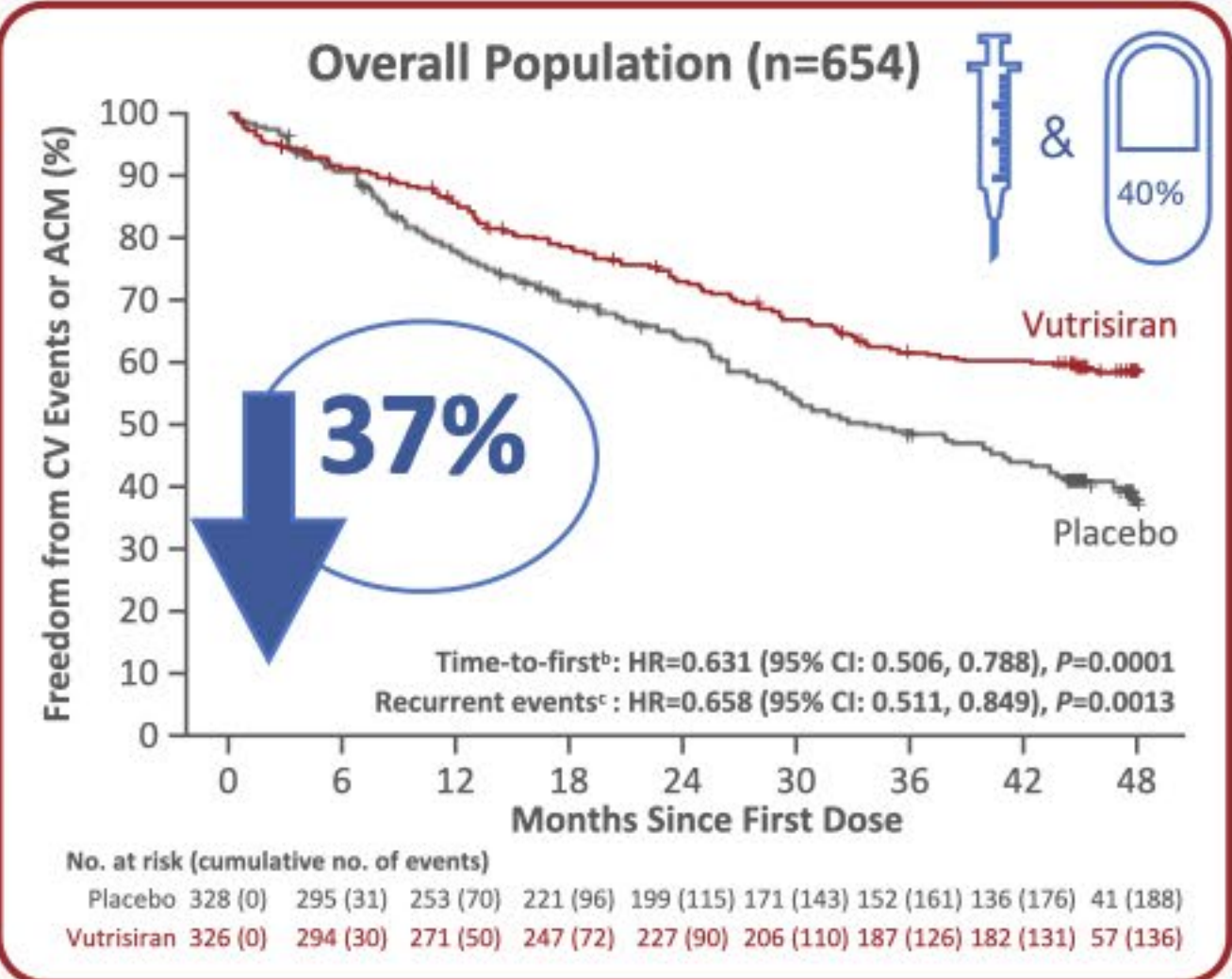
N	0	3	6	9	12	18	24	30
Placebo	199	182	180	177	167	147	122	99
Vutrisiran	196	179	173	171	156	138	122	109

N Engl J Med 2025;392:33-44.
DOI: 10.1056/NEJMoa2409134

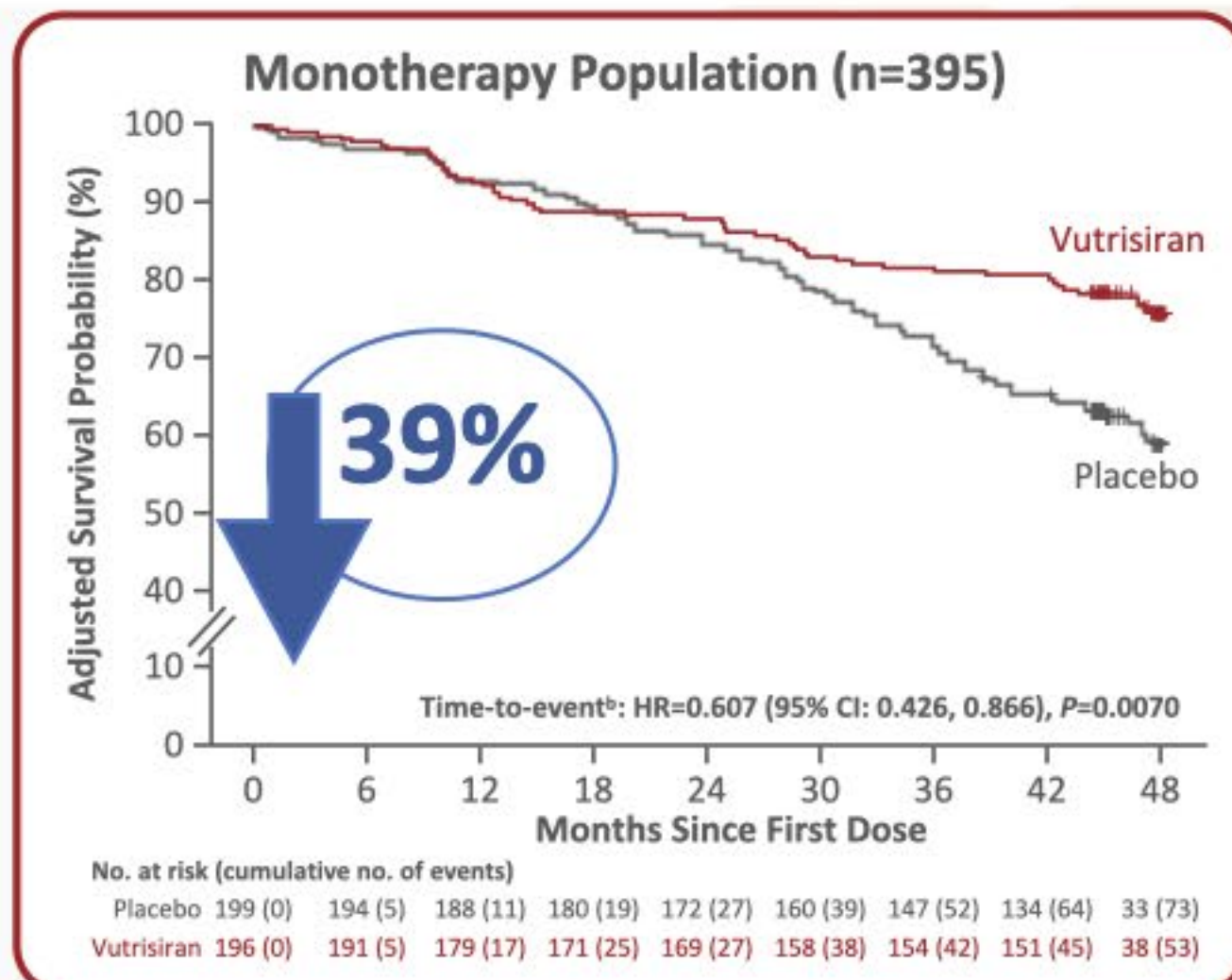
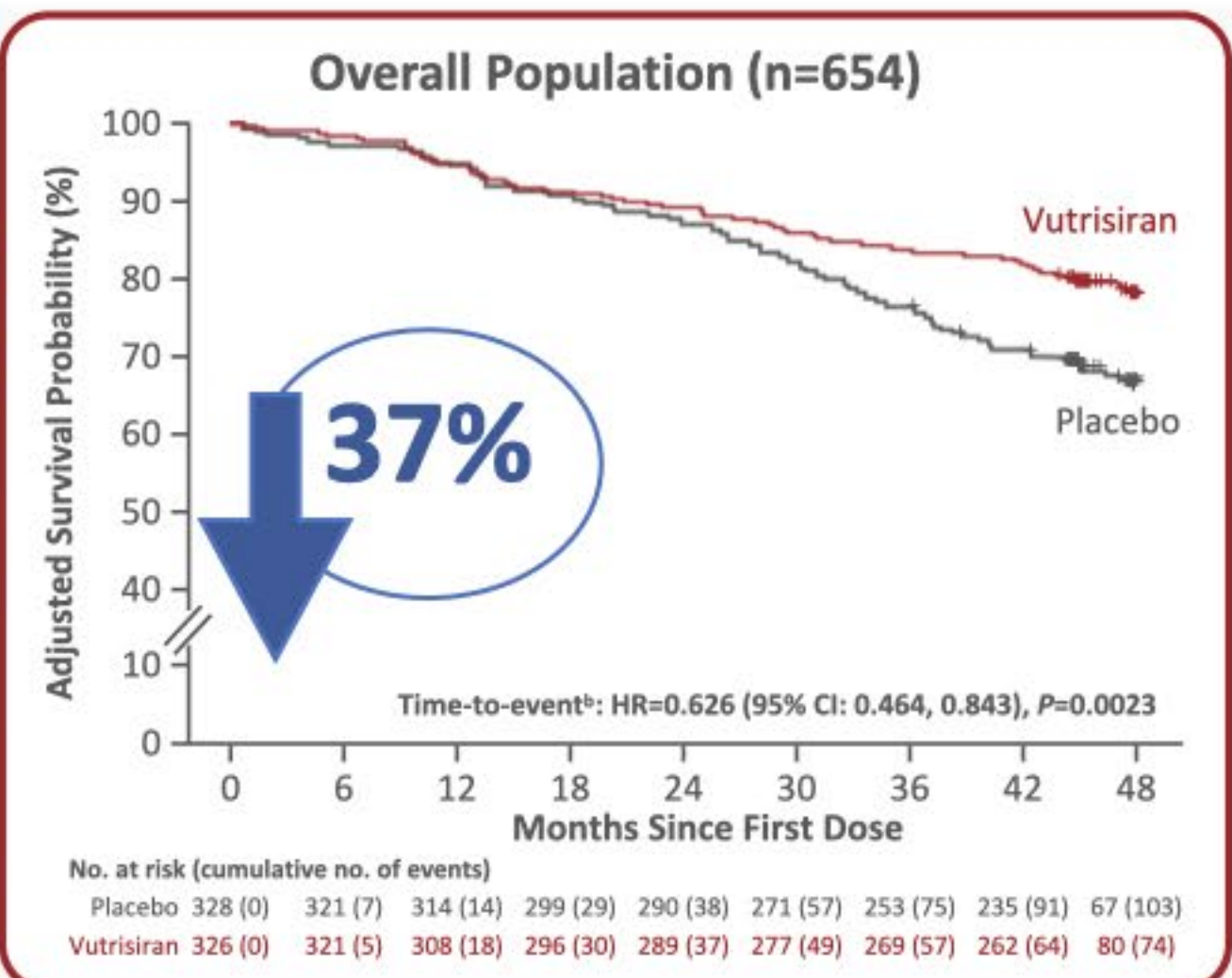


Madrid 2025

Time-to-First CV Event or ACM^a



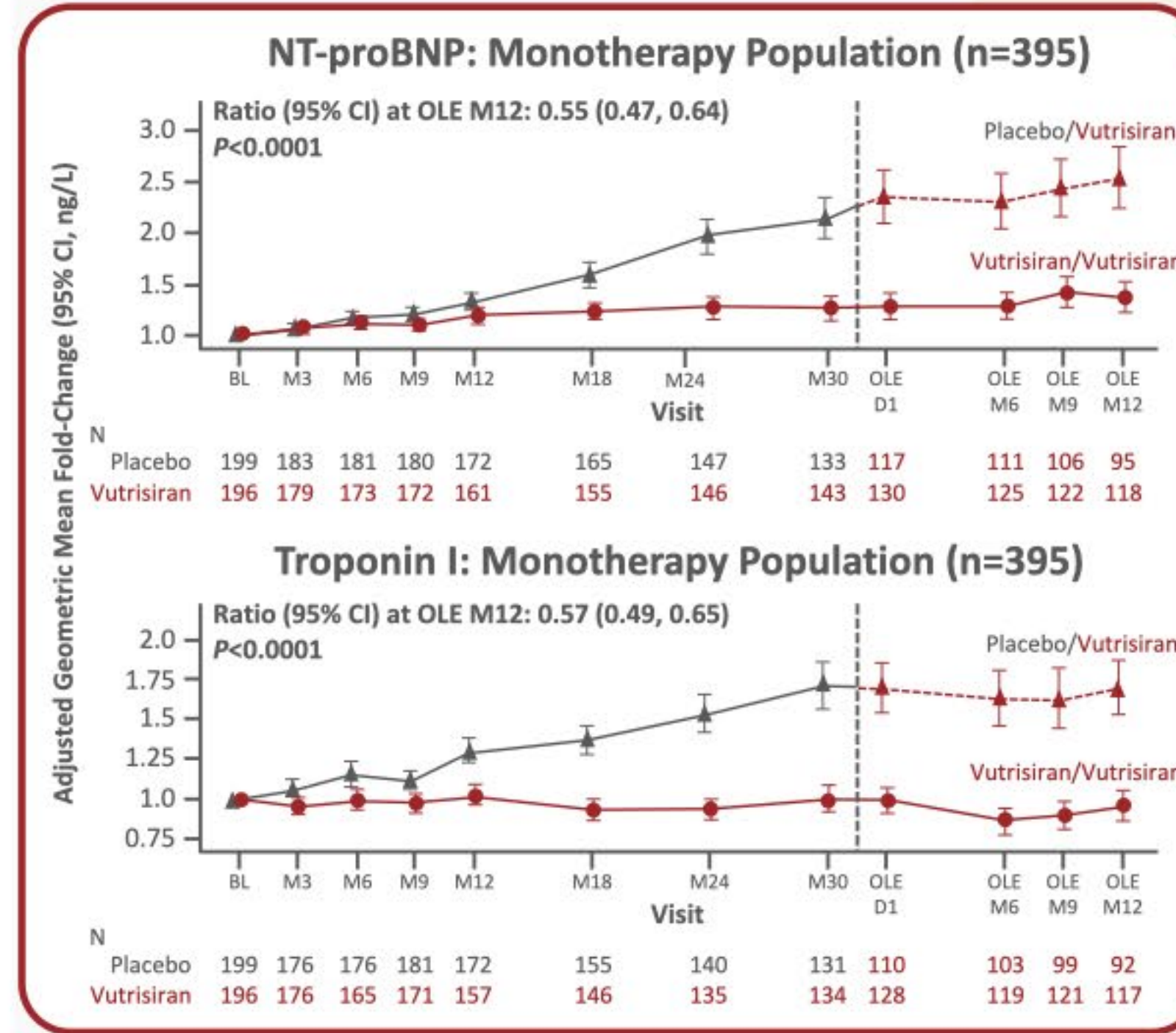
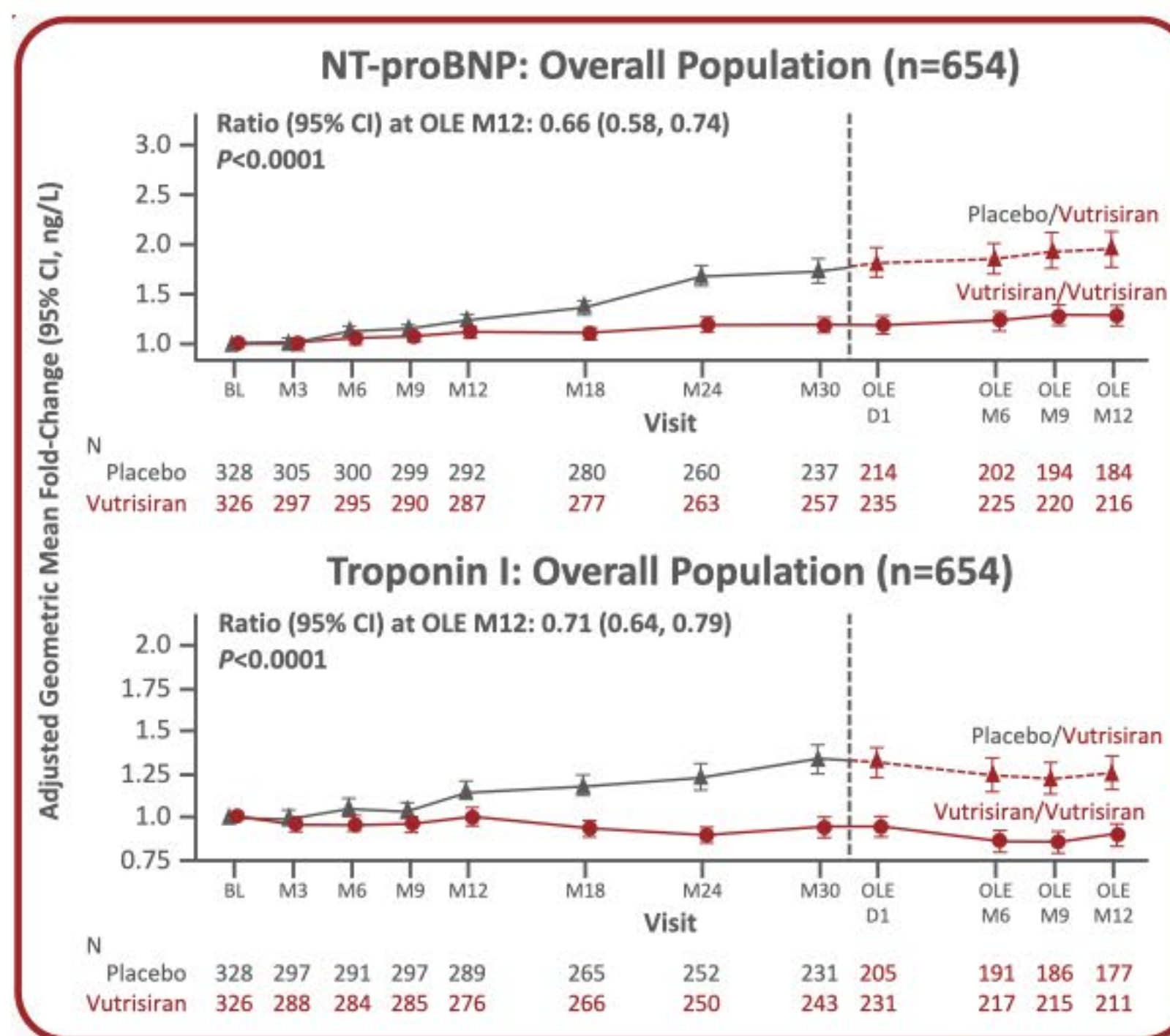
Time to ACM^a



^aAll-cause mortality includes heart transplantation and left ventricular assist device placement, and CV events include CV-related hospitalisations and urgent heart failure visits.
^bSurvival probability based on IPTW-adjusted Kaplan-Meier curves. The HR is derived from Cox proportional hazards model. ^cRecurrent events analysis based on the modified Andersen-Gill model, also known as LWYY. Abbreviations: ACM, all-cause mortality; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; IPTW, inverse probability of treatment weighting; LWYY, Lin, Wei, Yang, and Ying; OLE, open-label extension.



Madrid 2025

El NT-proBNP y la TnTlus se mantienen en niveles estables, mientras que siguen subiendo en los pacientes que no reciben tratamiento.



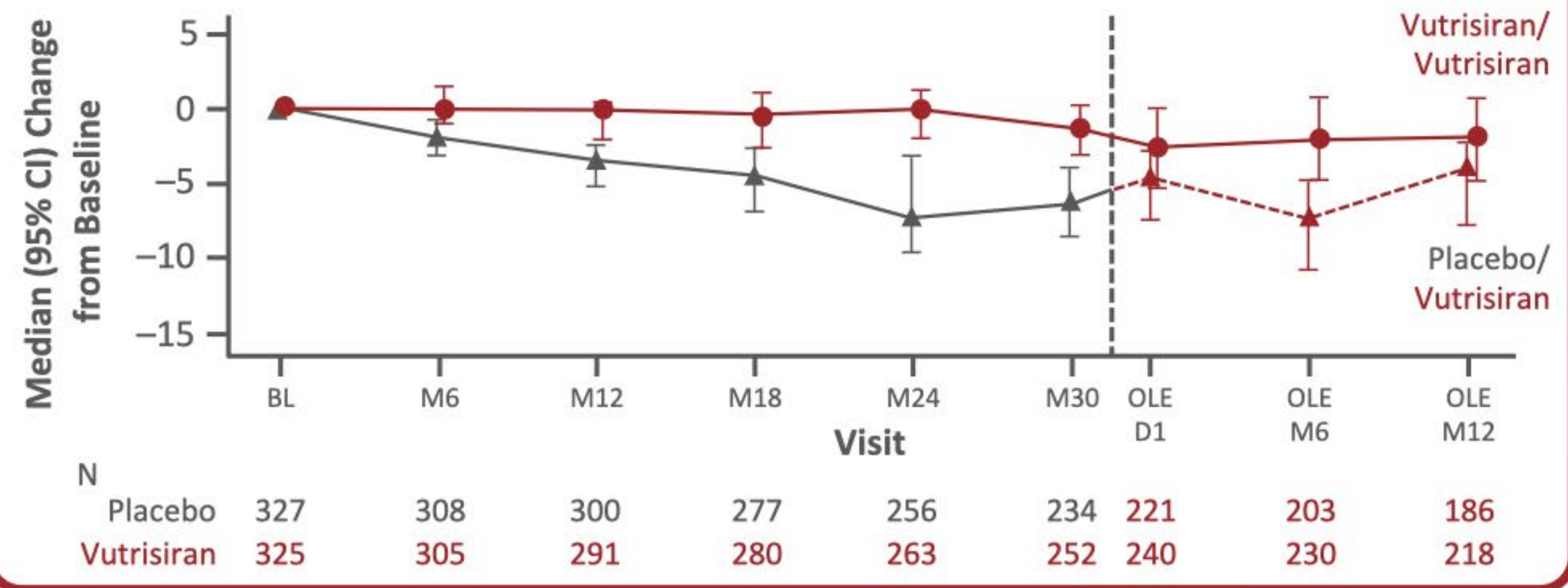
Abbreviations: ATTR-CM, transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy; BL, baseline; CI, confidence interval; D, day; M, month; NT-proBNP, N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide; OLE, open-label extension.



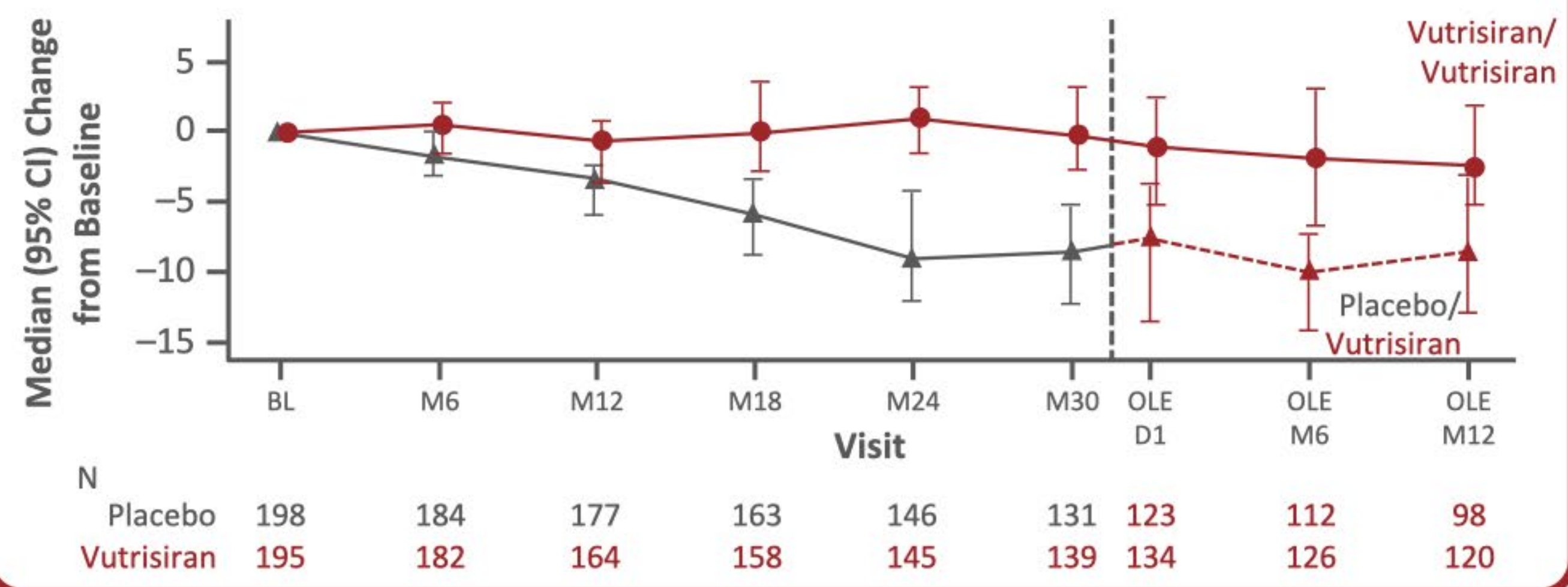
Madrid 2025

Quality of Life

KCCQ-OS^c: Overall Population (n=654)



KCCQ-OS^c: Monotherapy Population (n=395)

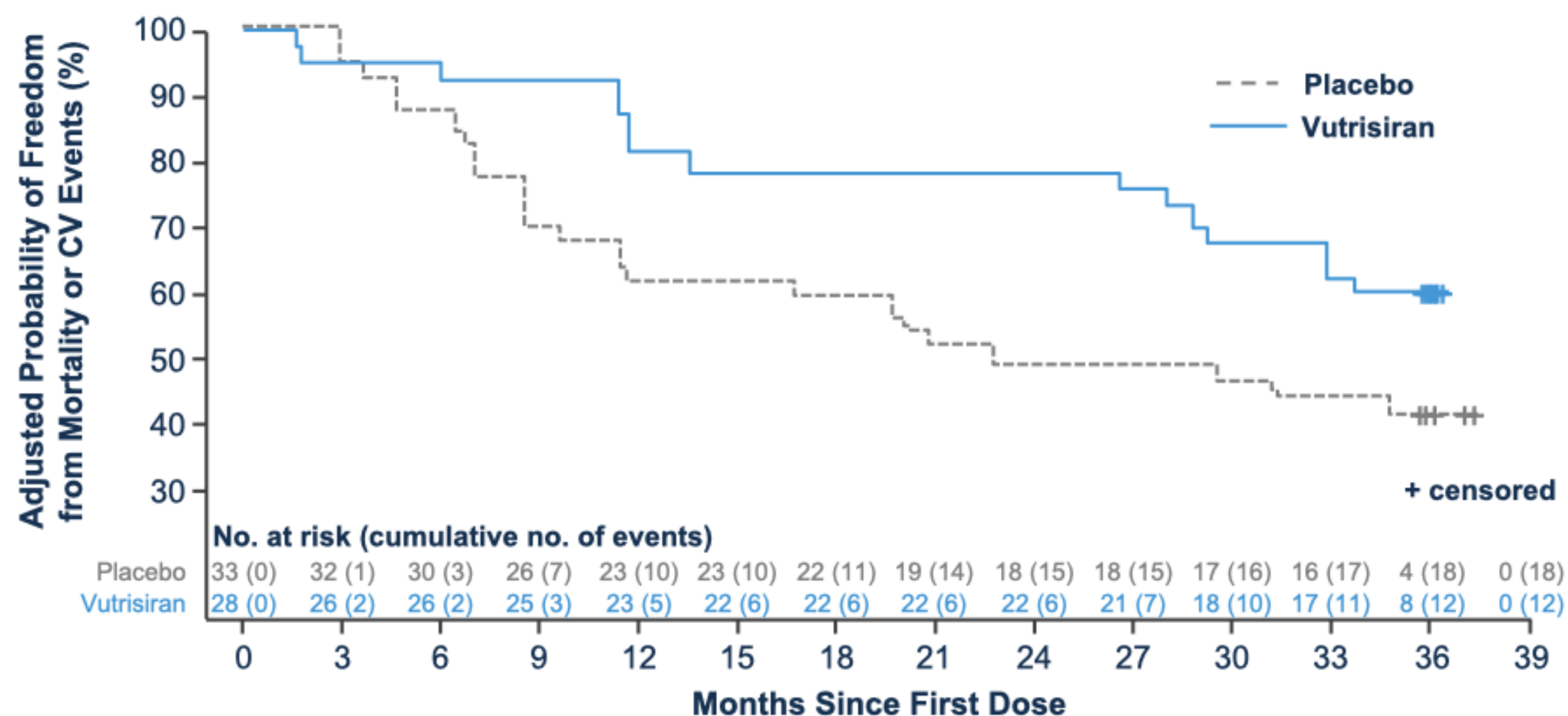


aDerived from MMRM model. bDerived from logistic regression model. c95% CIs for median change are calculated from the distribution-free method of order statistics (ranks). Abbreviations: BL, baseline; CI, confidence interval; D, day; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; LS, least squares; M, month; MMRM, mixed model with repeated measures; NYHA, New York Heart Association; OLE, open-label extension; OR, odds ratio; SEM, standard error of the mean.

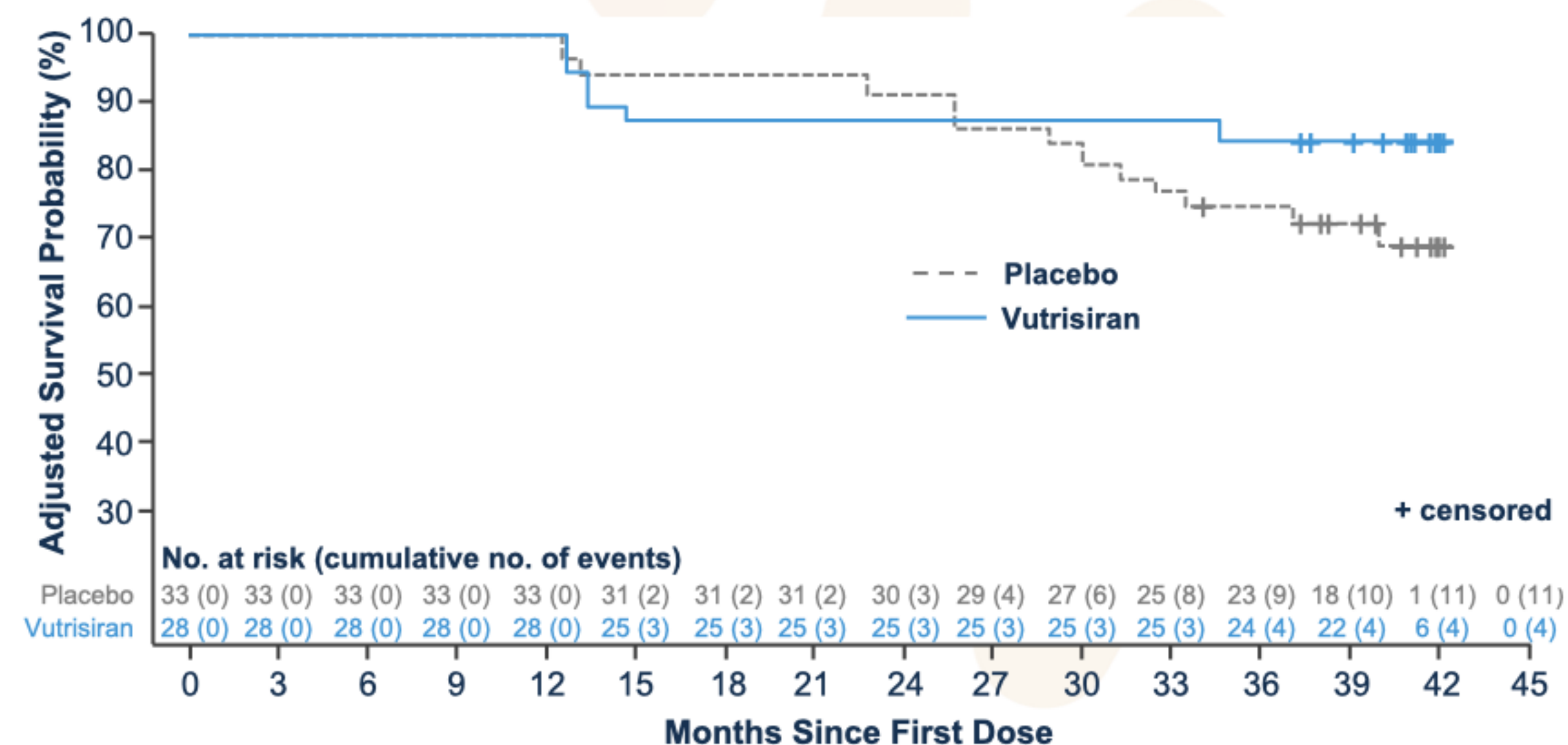
Of 259 patients enrolled receiving tafamidis at baseline, 61 were enrolled due to disease progression (**vutrisiran n=28; placebo n=33**)

Tafamidis progressors achieved 41% reduction in ACM and CV events, and 56% reduction in ACM alone, consistent with results seen in the overall population and baseline tafamidis subgroup

ACM and CV Events (DB Period)



ACM (DB Period + 6 Months OLE)



Composite ACM & CV Events	Tafamidis Progressors	
	Vutrisiran (n=28)	Placebo (n=33)
Total events, n	29	45
Patients with ≥1 event, n (%)	12 (42.9)	18 (54.5)

ACM (DB + 6 Months OLE)	Tafamidis Progressors	
	Vutrisiran (n=28)	Placebo (n=33)
Deaths, n (%)	4 (14.3)	11 (33.3)

Composite ACM & CV Events	HR (95% CI)	
	Composite Events	Time to First Event
Tafamidis progressors (n=61)	0.59 (0.22, 1.58)	0.56 (0.25, 1.29)
Baseline tafamidis subgroup (n=259)	0.79 (0.51, 1.21)	0.83 (0.57, 1.23)
Overall population ¹ (n=654)	0.72 (0.56, 0.93)	0.72 (0.57, 0.91)

ACM (DB + 6 Months OLE)	HR (95% CI)
Tafamidis progressors (n=61)	0.44 (0.13, 1.48)
Baseline tafamidis subgroup (n=259)	0.59 (0.32, 1.08)
Overall population ¹ (n=654)	0.65 (0.46, 0.90)

Adjusted probabilities were estimated using the Kaplan-Meier method with the Inverse Probability of Treatment Weighting applied. HRs derived from Cox proportional hazards model.

Abbreviations: 6-MWT, 6-minute walk test; ACM, all-cause mortality; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; DB, double-blind; HF, heart failure; HR, hazard ratio; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; OLE, open-label extension; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; ATTR, transthyretin amyloidosis. Reference: 1. Fontana M et al. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):33–44.

ESTUDIO CARDIOLÓGICO - Gammagrafía DPD (11NOV2023)



Imagen creada con IA (Dall-E), esta persona no existe

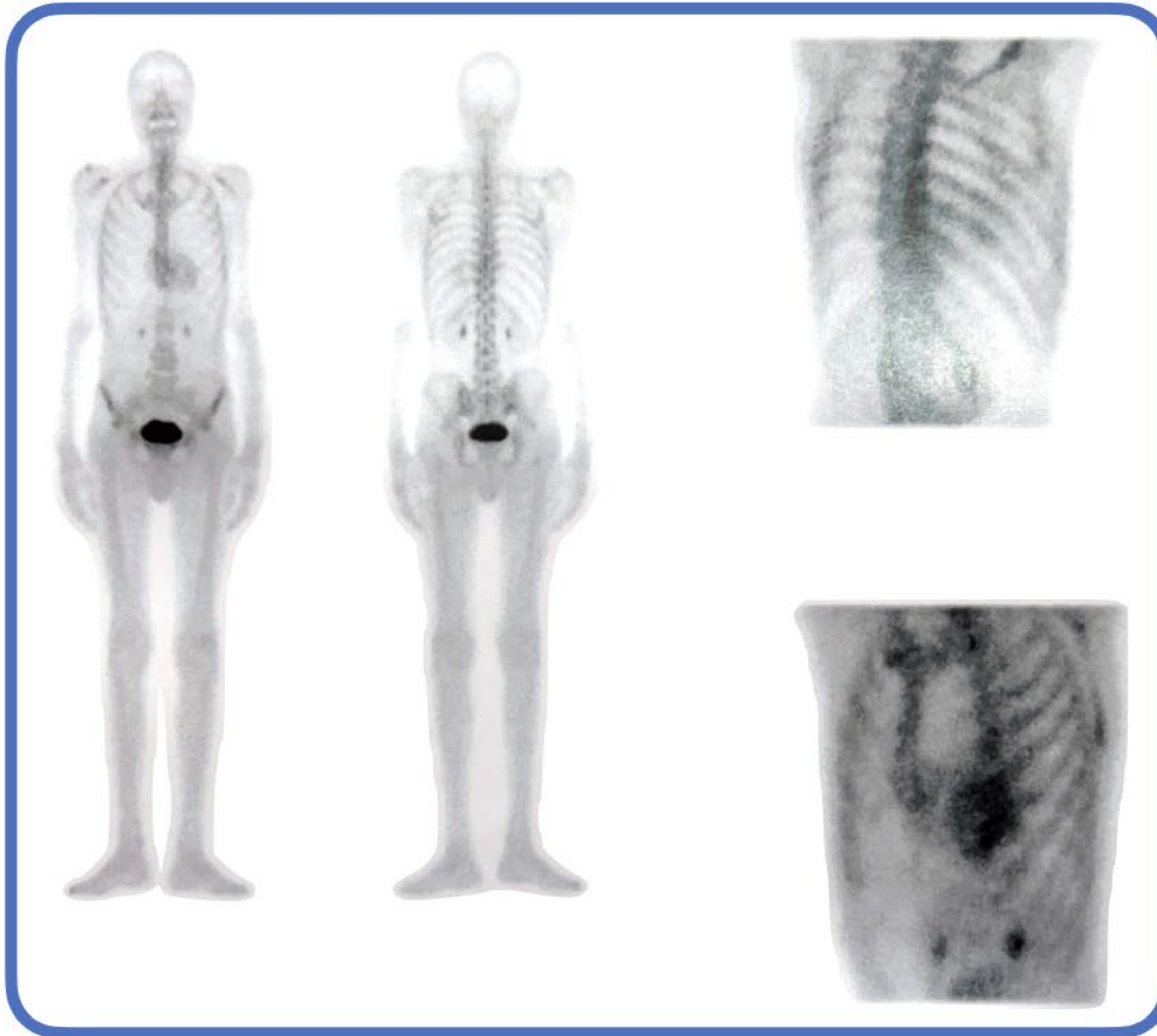
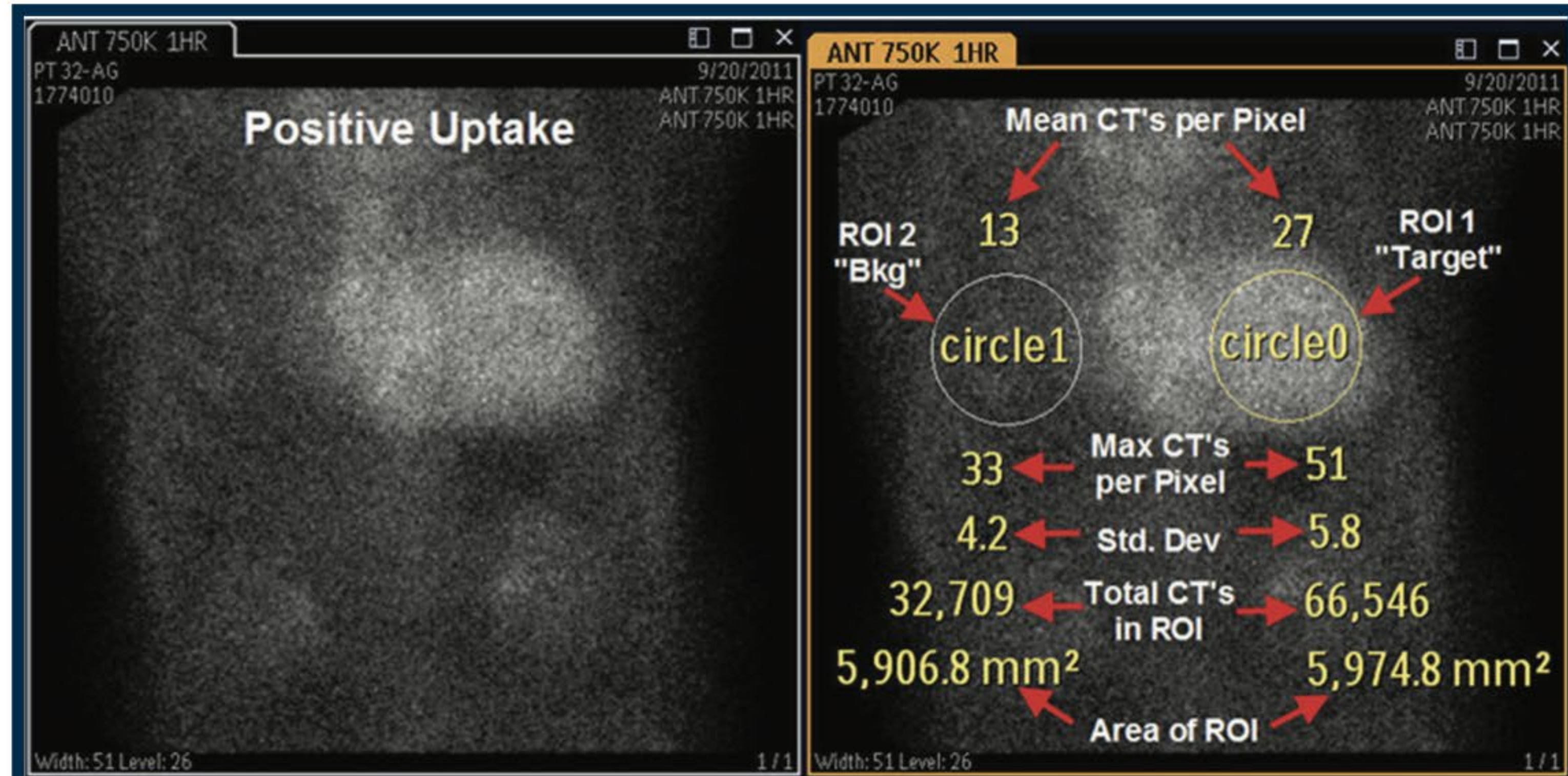




Imagen creada con IA (Dall-E), esta persona no existe



Figure 1. Quantitation of Cardiac ^{99m}Tc -PYP Uptake Using Heart-to-Contralateral Lung (H/CL) Ratio



Biopsy proven ATTR cardiac amyloidosis with H/CL = 2.08

ESTUDIO CARDIOLÓGICO - Gammagrafía DPD (11NOV2023)

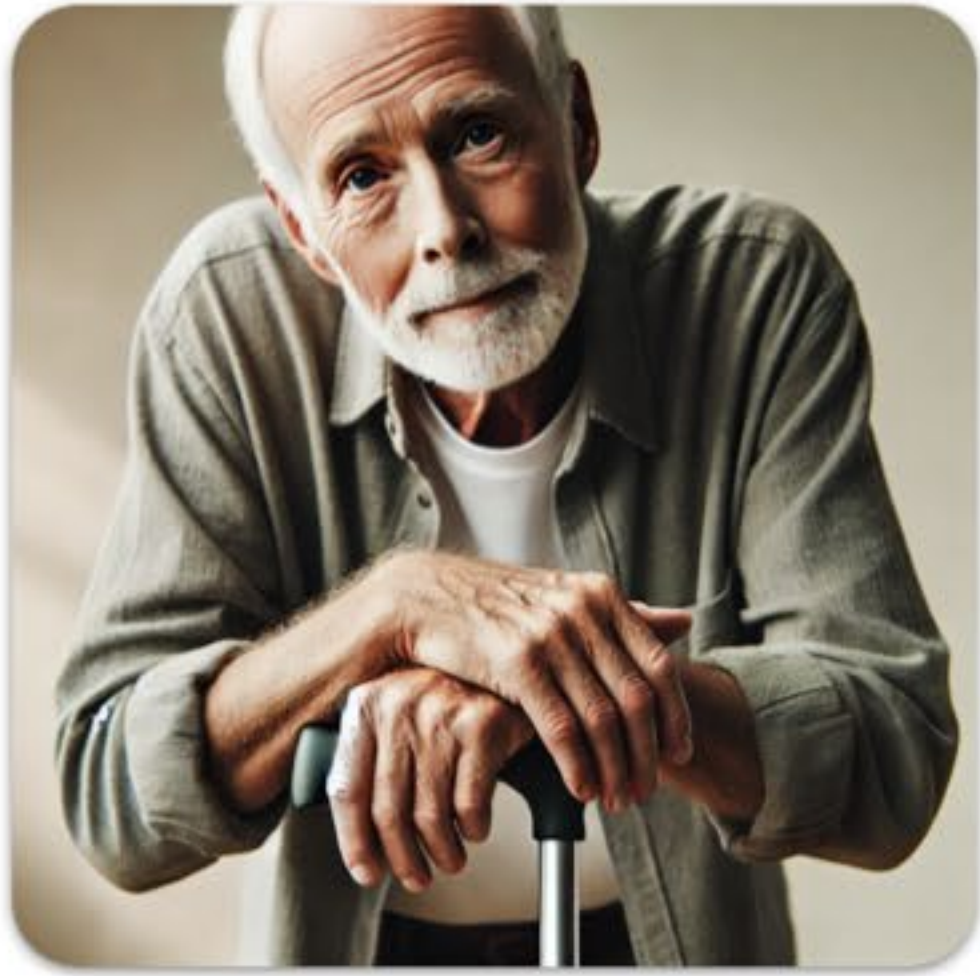
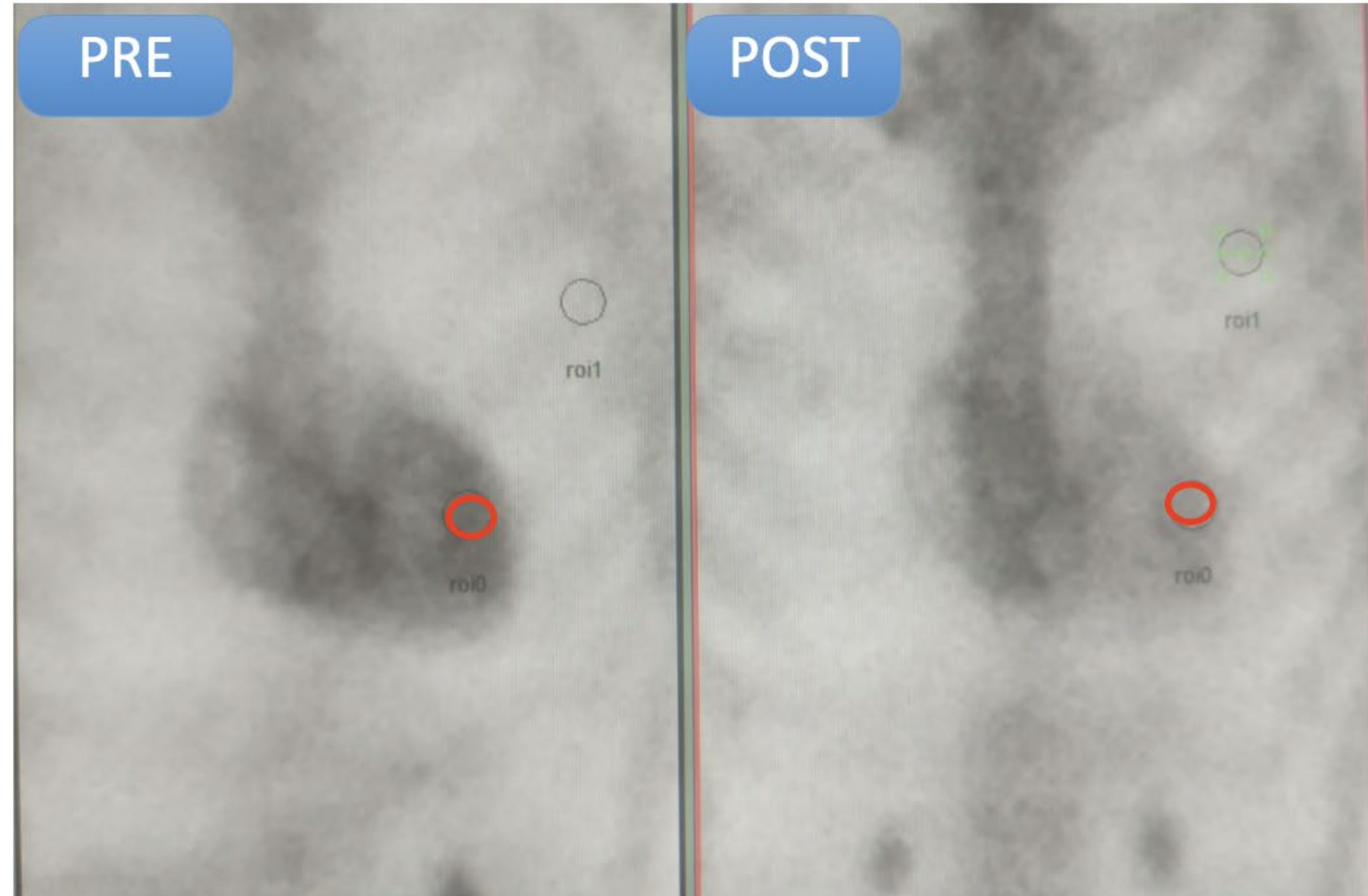
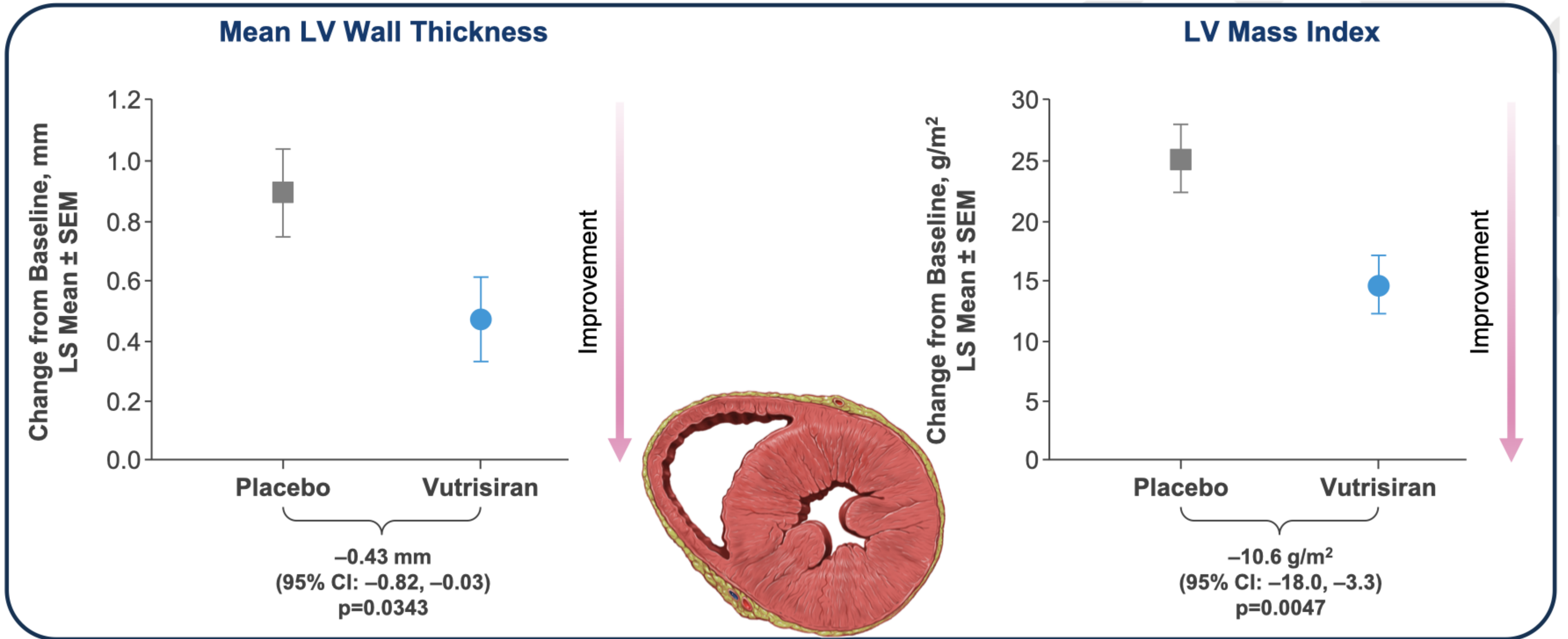
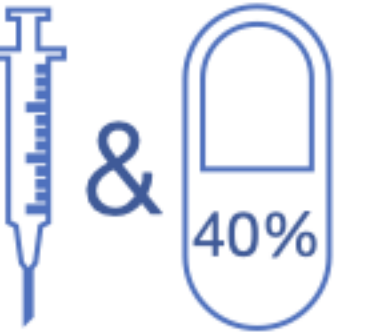


Imagen creada con IA (Dall-E), esta persona no existe



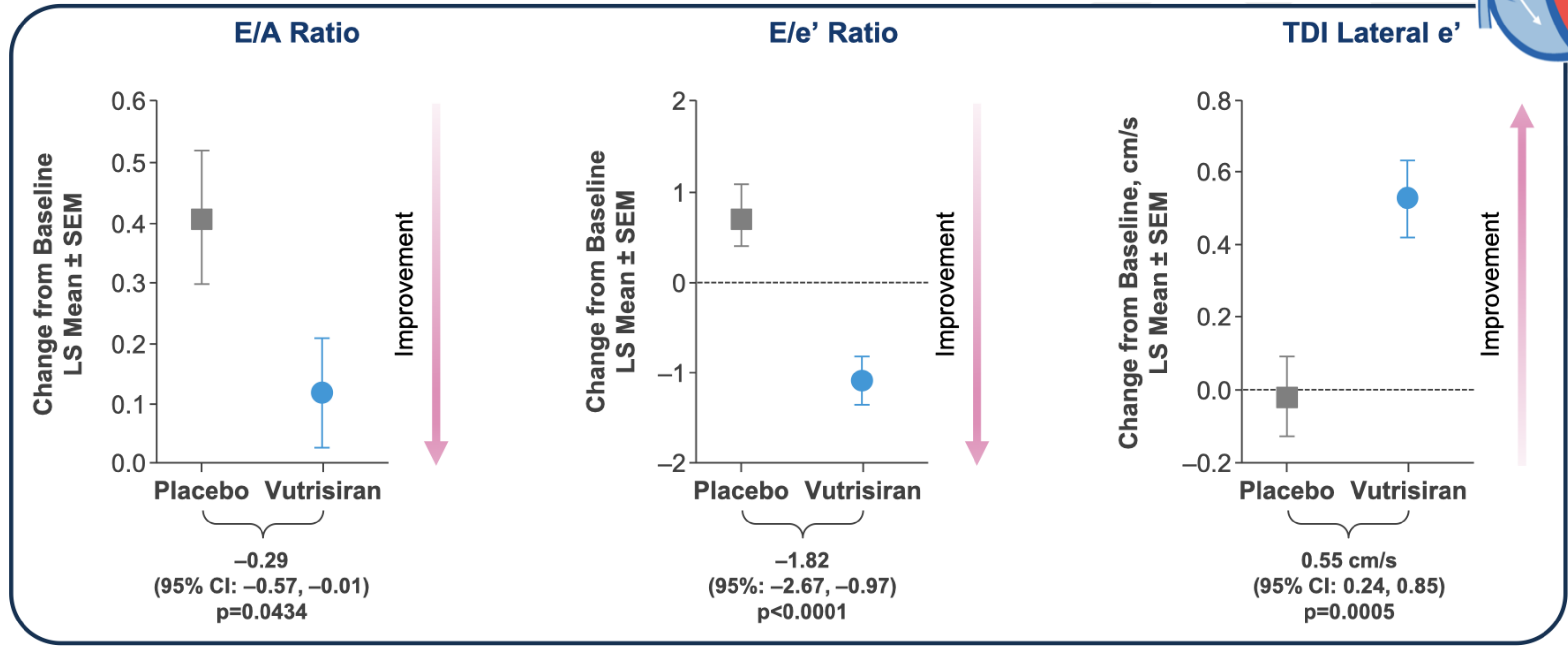
Ratio Corazón/fondo: 22.... 2,64 & 23.... 1,7
Ratio Corazon 22/23 3,5

Vutrisiran Significantly Attenuated Increases in LV Wall Thickness and LV Mass Index at Month 30 vs Placebo



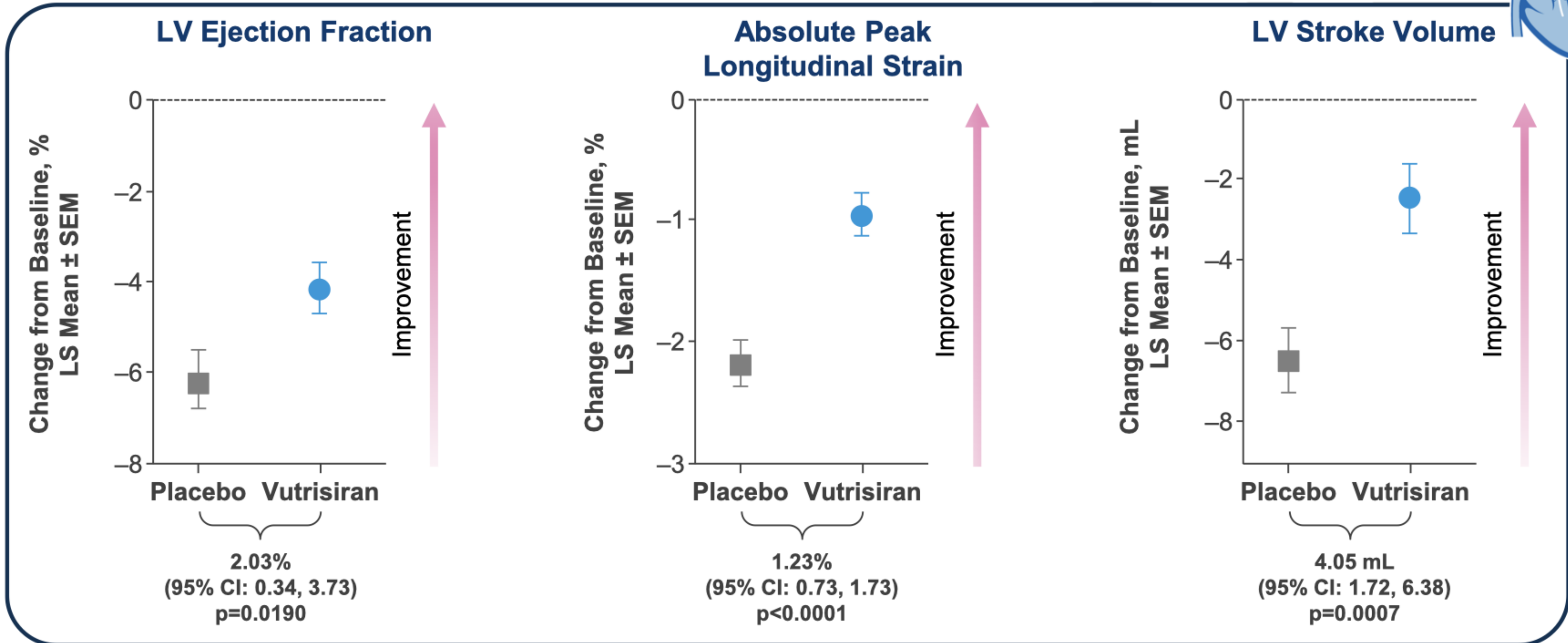
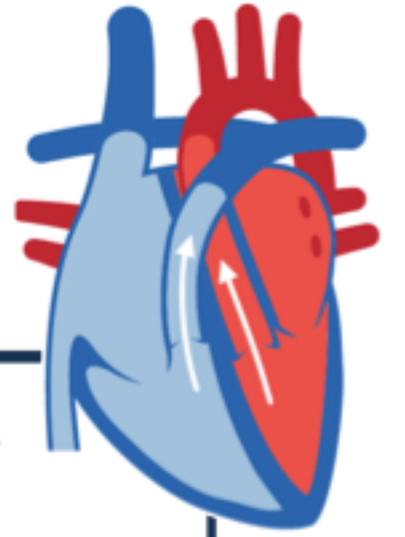
Results are from a MMRM with baseline as a covariate and fixed effect terms including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline tafamidis use, treatment-by-baseline tafamidis use interaction, type of ATTR amyloidosis, and age group. **Abbreviations:** CI, confidence interval; LS, least squares; LV, left ventricular; SEM, standard error of the mean.

Vutrisiran Significantly Improved LV Diastolic Function at Month 30 vs Placebo



Results are from a MMRM with baseline as a covariate and fixed effect terms including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline tafamidis use, treatment-by-baseline tafamidis use interaction, type of ATTR amyloidosis, and age group. **Abbreviations:** CI, confidence interval; E/A, ratio of early to late diastolic transmitral inflow velocities; E/e', ratio of early mitral inflow velocity to lateral early diastolic mitral annular velocity; LS, least squares; SEM, standard error of the mean; TDI lateral e', lateral peak early diastolic mitral annular tissue velocity.

Vutrisiran Significantly Attenuated Decline in LV Systolic Function at Month 30 vs Placebo



Results are from a MMRM with baseline as a covariate and fixed effect terms including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline tafamidis use, treatment-by-baseline tafamidis use interaction, type of ATTR amyloidosis, and age group. **Abbreviations:** CI, confidence interval; LS, least squares; LV, left ventricular; SEM, standard error of the mean.

Serial CMR and ECV mapping to measure change in amyloid burden over time in ATTR-CM

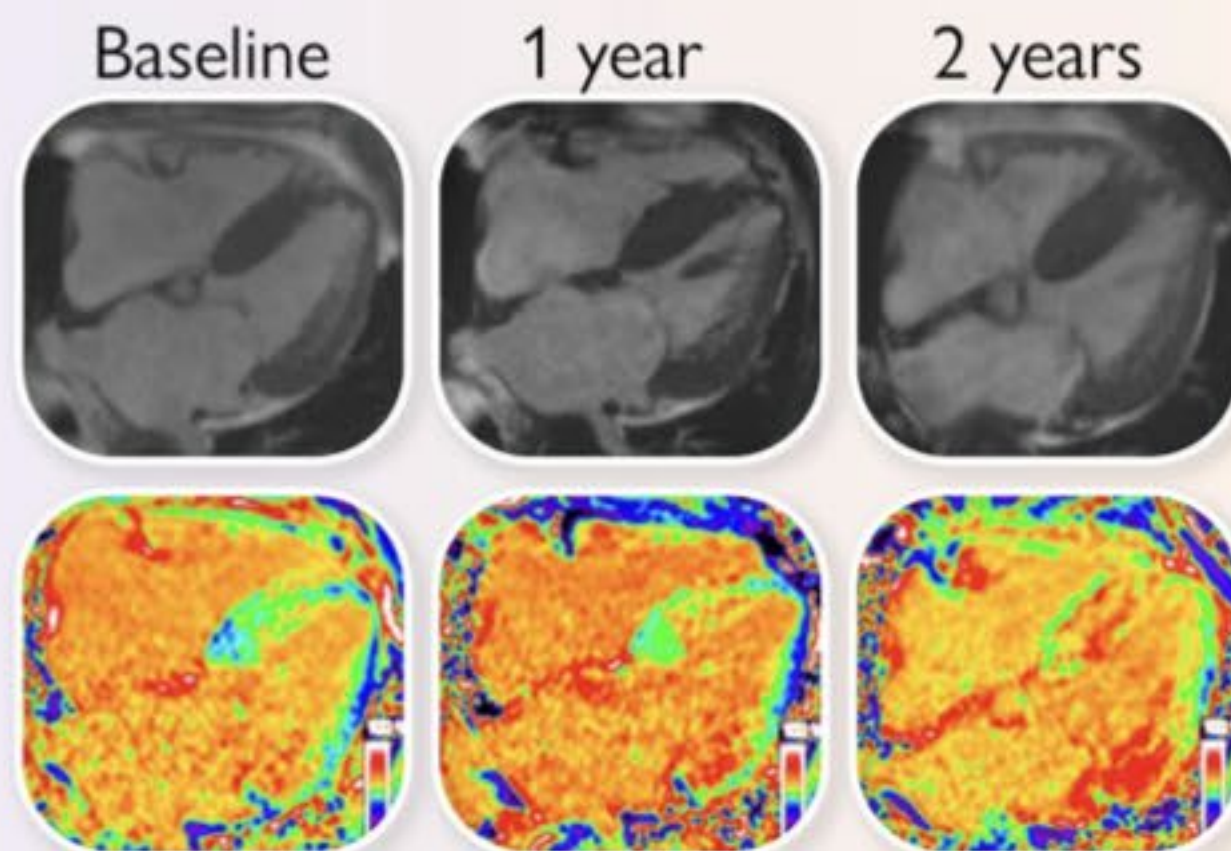
- ECV progression was observed in untreated patients over time while not in those on treatment.
- ECV progression was independently associated with mortality.
- ECV can assess treatment response & predict outcomes.

Rishi K Patel, Adam Ioannou, Awais Sheikh, Yousuf Razvi, Josephine Mansell, Ana Martinez-Naharro, Daniel Knight, Tushar Kotecha, Aldostefano Porcari, Liza Chacko, James Brown, Charlotte Manisty, James C Moon, Helen J Lachmann, Ashutosh Wechalekar, Carol Whelan, Lucia Venneri, Peter Kellman, Philip N Hawkins, Julian D Gillmore, Marianna Fontana, Transthyretin amyloid cardiomyopathy: natural history and treatment response assessed by cardiovascular magnetic resonance, European Heart Journal, 2025; ehaf412, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf412>

Untreated patients

119 patients

- ECV progression in 36% at 1 year
62% at 2 years
- ECV regression not seen



4.1% Rise in ECV after 1 year

6.8% Rise in ECV after 2 years

↑ NT-proBNP, wall thickness, LV mass

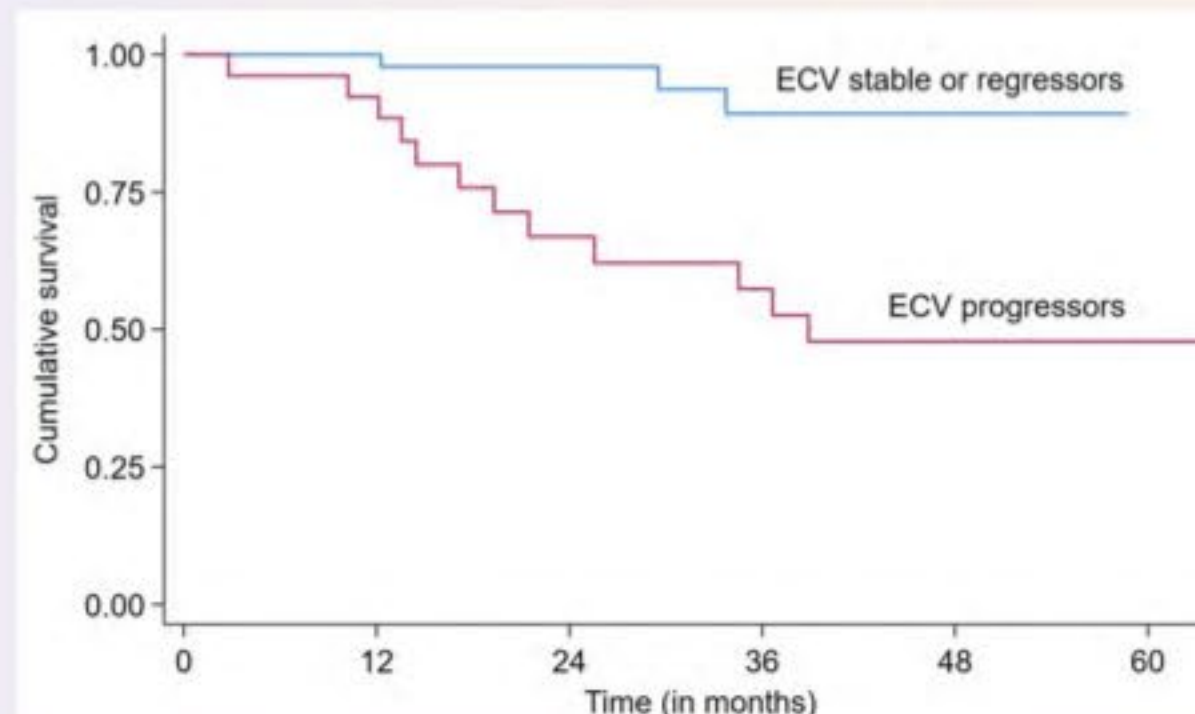
↓ LVEF, GLS

189 patients with ATTR-CM

- 1- and 2-year follow-up CMR
- Untreated vs Patisiran treatment

Change in ECV

- ECV increase by $\geq 5\%$ = progression
- ECV decrease by $\geq 5\%$ = regression
- $< 5\%$ change = stable

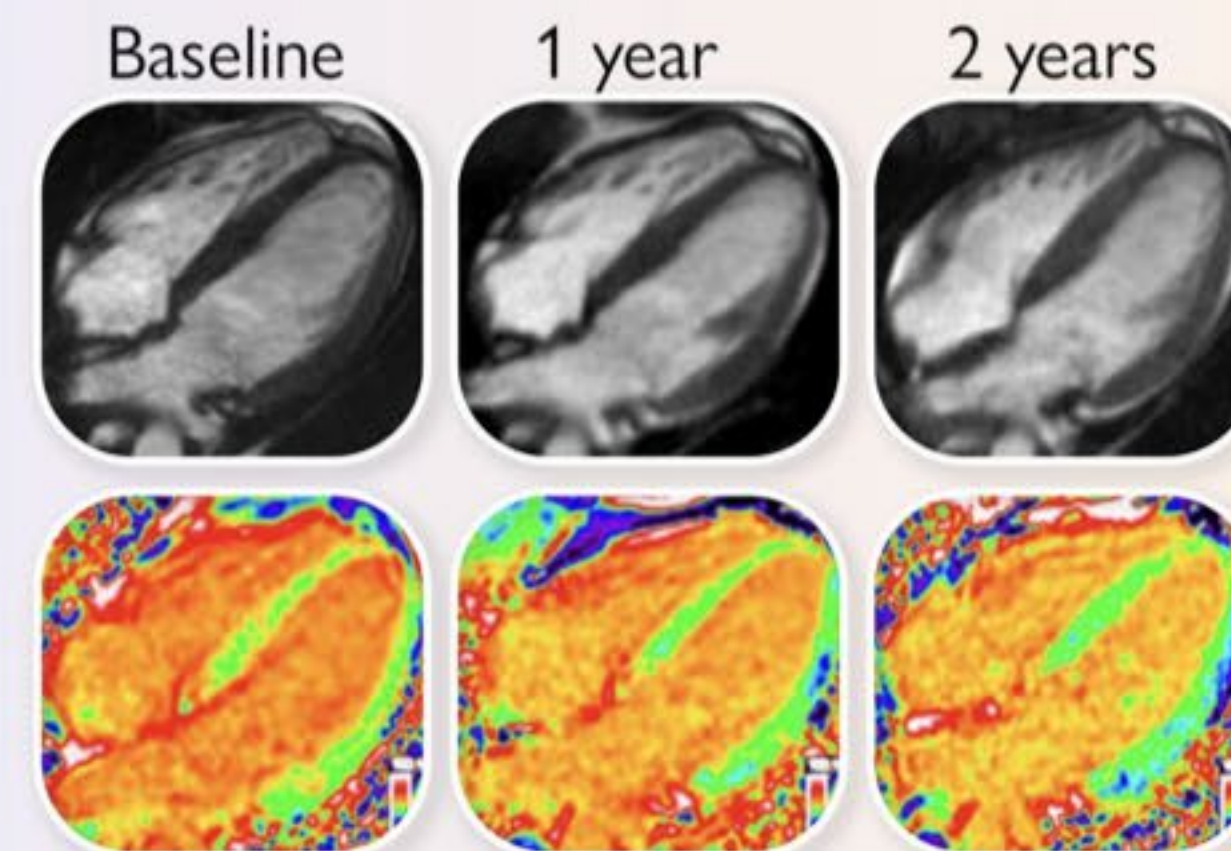


ECV progression at 1 and 2 years was independently associated with mortality

Patisiran treatment

70 patients

- Stable ECV in 88% at 1 year
100% at 2 years
- ECV regression seen in 6%



0.2% Rise in ECV after 1 year

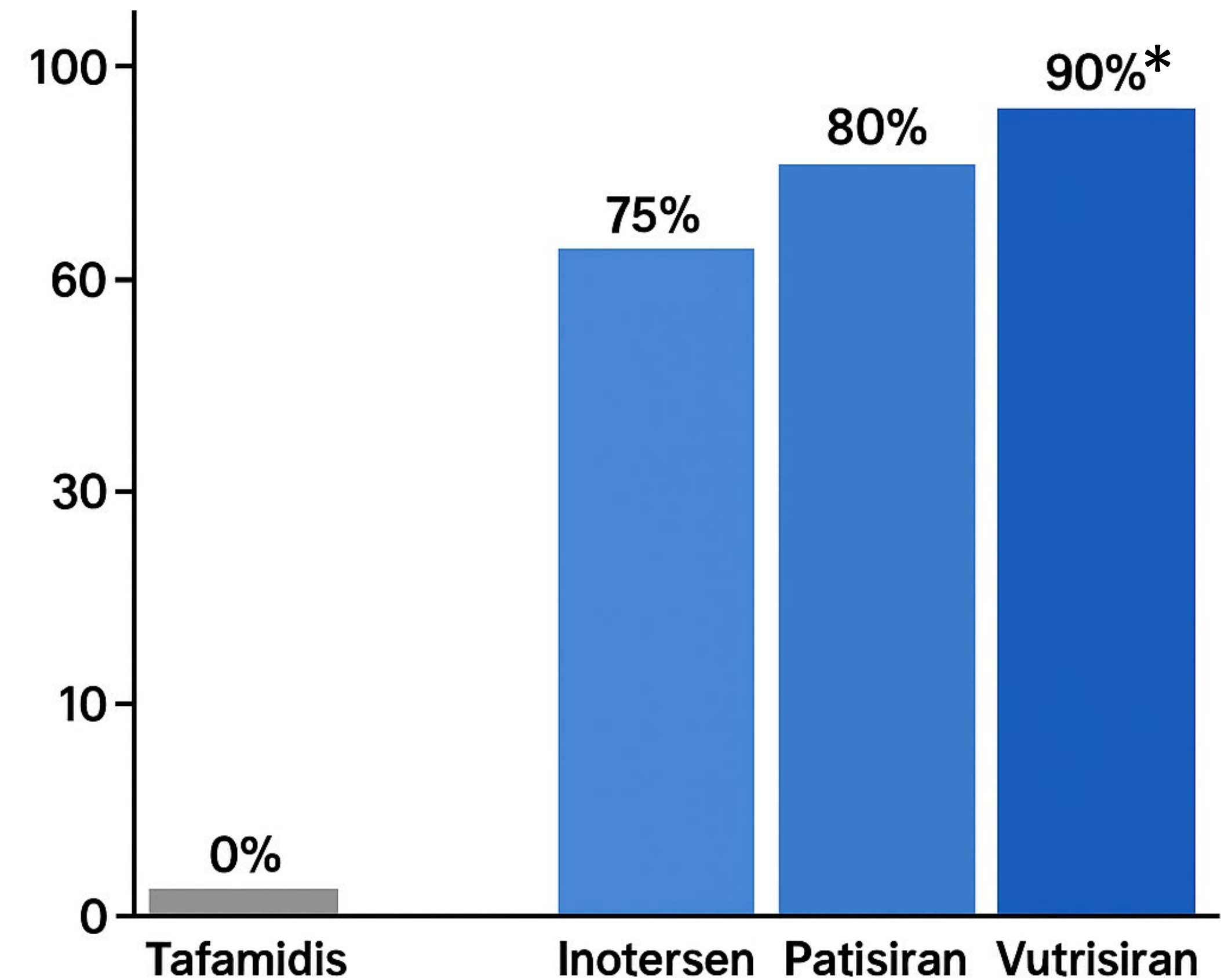
0.2% Fall in ECV after 2 years

↔ NT-proBNP, wall thickness, LV mass, LVEF, GLS



Knockdown *RAPIDO* y *SOSTENIDO*

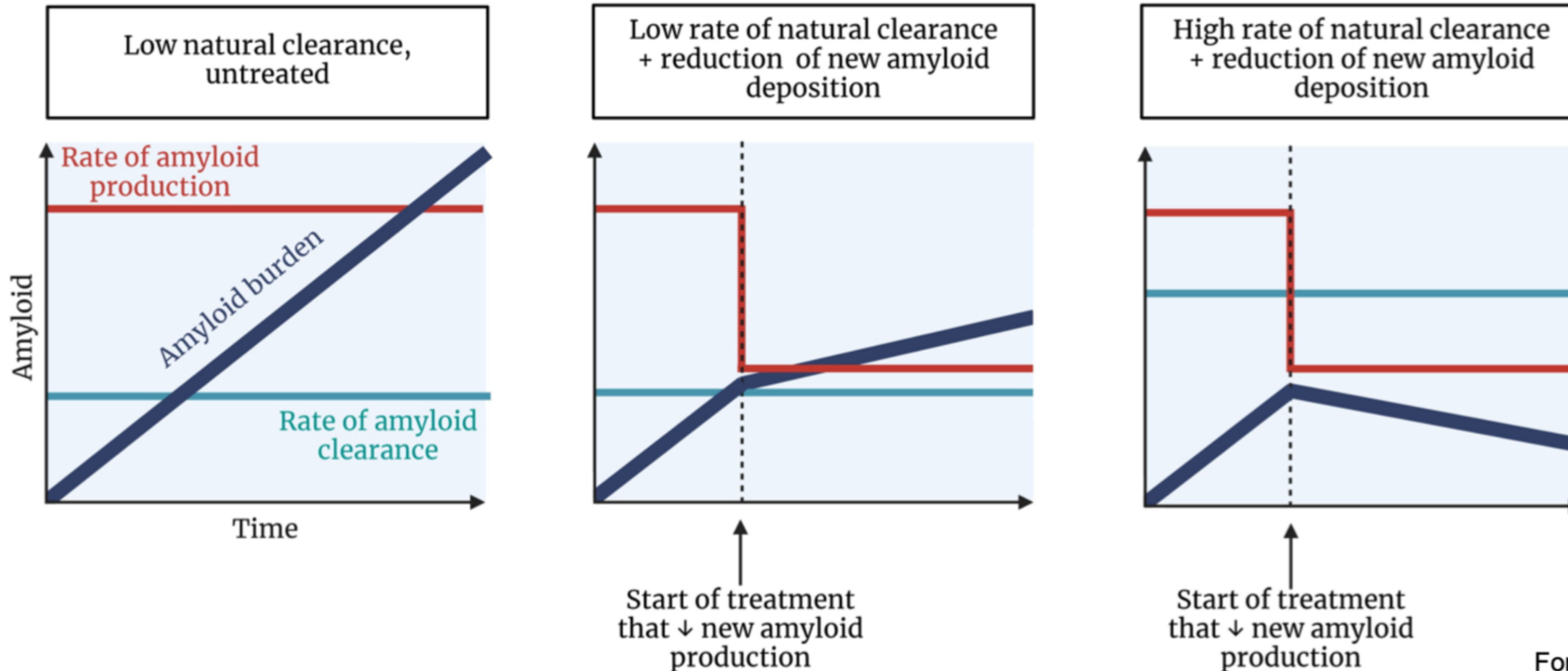
Knockdown of TTR Achieved



Realizing the therapeutic potential of rapid knockdown of transthyretin via RNA interference in transthyretin amyloidosis. Grogan, Martha et al. Molecular Therapy Nucleic Acids, Volume 36, Issue 3, 102593, 102596. (2024, 873, 892), 4173-4181. In trials B trial.

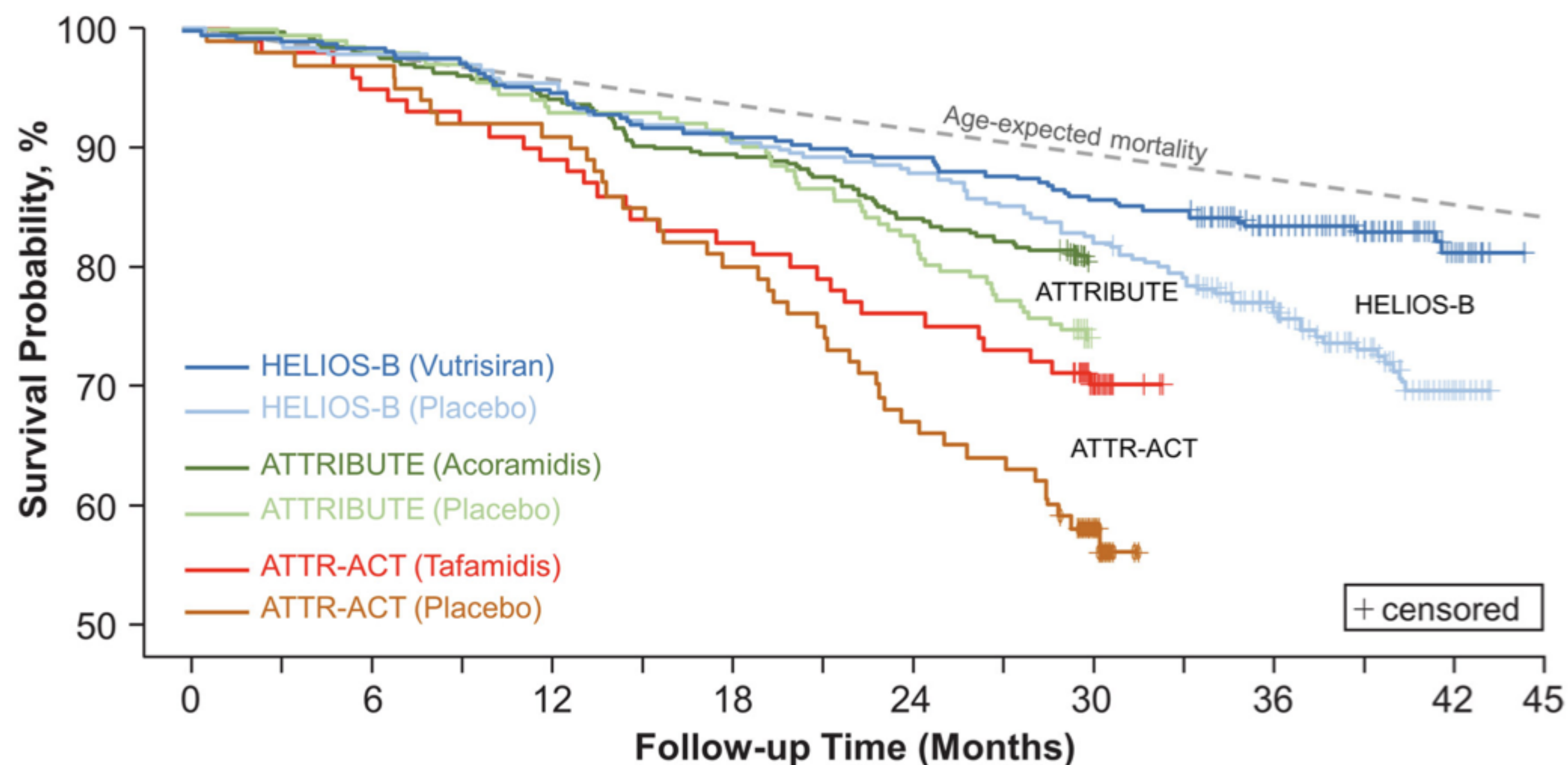
Eliminación de amiloide de los tejidos: Importancia del Knockdown

Asociación inequívoca entre cantidad de depósito de amiloide y alteración funcional
 La eliminación o “aclaramiento” del amiloide de los tejidos es muy L E N T A
 El grado de eliminación tisular es variable, siendo el del corazón el más lento



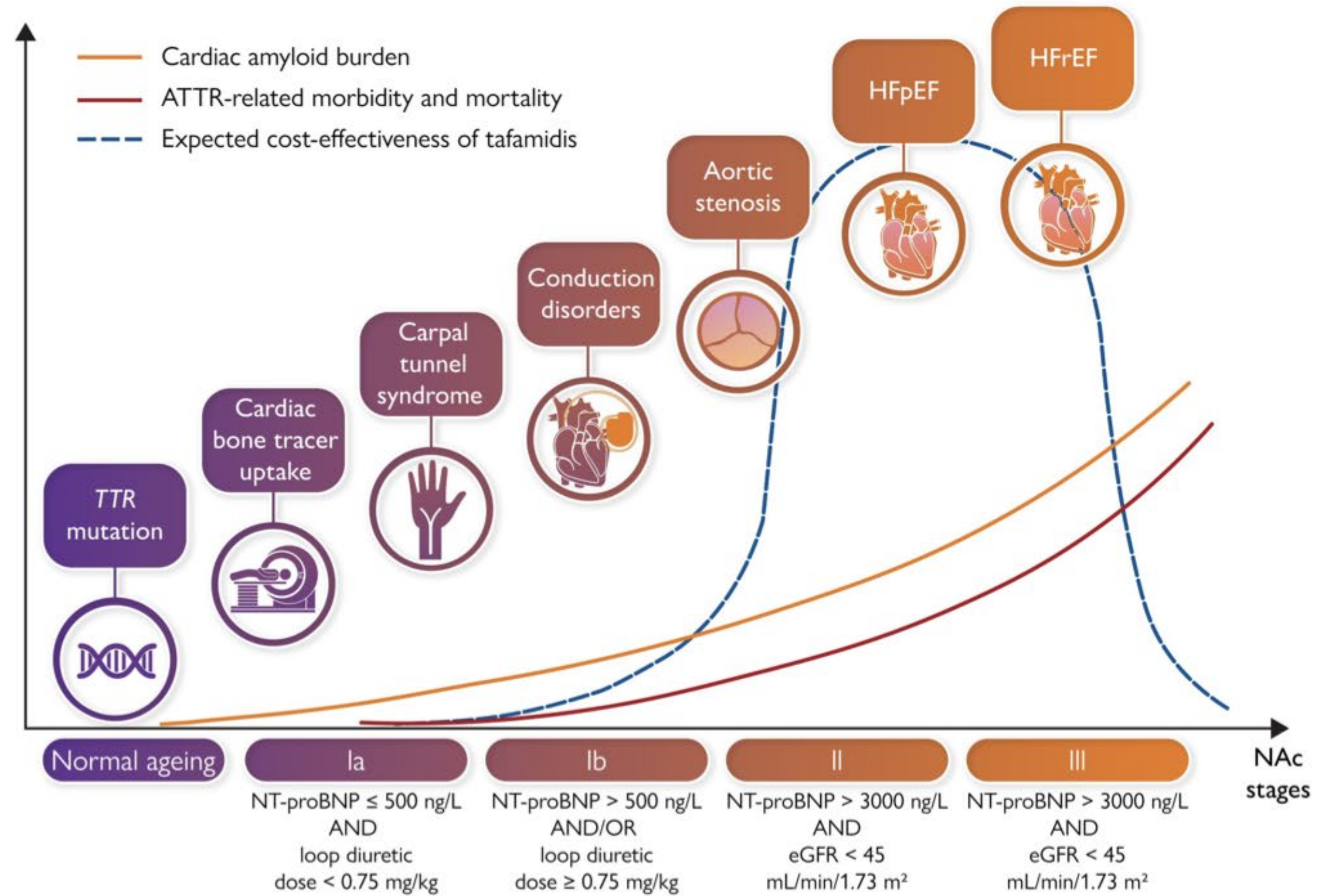
Ensayos clínicos con tratamientos para ATTR-CM

	ATTR-ACT [10, 14, 17] Tafamidis (n = 264)	ATTRIBUTE-CM [7] Acoramidis (n = 421)	HELIOS-B [15] Vutrisiran (n = 326)
Age, years	75 (range 46–88)	77.4 ± 6.5	77.0 (range 45–85)
Sex			
Males	91.3%	91.2%	91.7%
Females	8.7%	8.8%	8.3%
Race			
White	79.9%	87.4%	85.0%
Black	14.0%	4.8%	7.1%
Genotype			
Wild type	76.1%	90.3%	88.7%
Variant	23.9%	9.7%	11.3%
NYHA class			
I	9.1%	12.1%	15.0%
II	61.4%	69.6%	76.7%
III	29.5%	18.3%	8.3%
NT-proBNP, pg/mL	2995.9 (1752–4862)	2326 (1332–4019)	2021 (1138–3312)
NAC stage			
1	45.1%	57.2%	63.8%
2	36.0%	31.8%	30.7%
3	18.9%	10.9%	5.5%
Tafamidis use			
Baseline	N/A	0%	40%
Drop-in	N/A	14.5%	13.5%



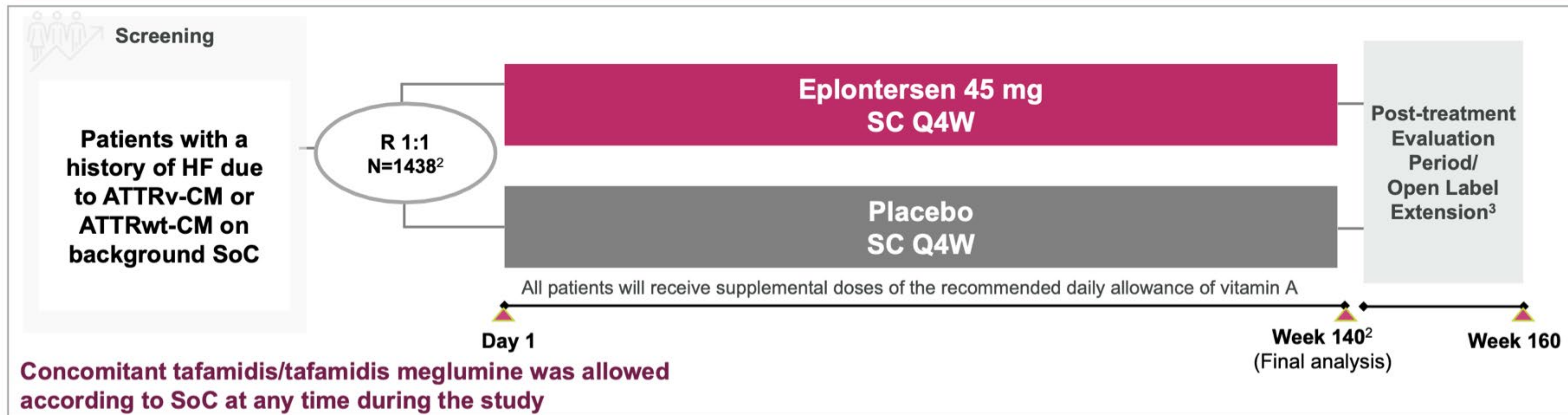
Time to all-cause mortality compared among trials in ATTR-CM. Survival curves for the treatment and placebo arms of ATTR-ACT, ATTRIBUTE-CM, and HELIOS-B were superimposed in the same graph. Population age-expected mortality is also depicted and based upon the Social Security actuarial life Table (4.1% mortality per year based upon 2019 life table for median age of 77 years with 91% males). Relative to ATTR-ACT, an improvement in overall mortality can be seen in the treatment arms of ATTRIBUTE-CM and HELIOS-B which enrolled patients at an earlier disease stage, some of whom received combination therapy. The overall mortality of the treatment arm of HELIOS-B approached the age-expected mortality for the average patient in this trial. **Direct comparison among treatment options should not be performed due to differences in eras and baseline characteristics across trials**

CASO - Evolución clínica y ventana de oportunidad para tratamiento



Eplontersen in TTR Cardiac Amyloidosis: Study Design of CardioTTRAnsform

Global, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with ATTRv-CM and ATTRwt-CM¹



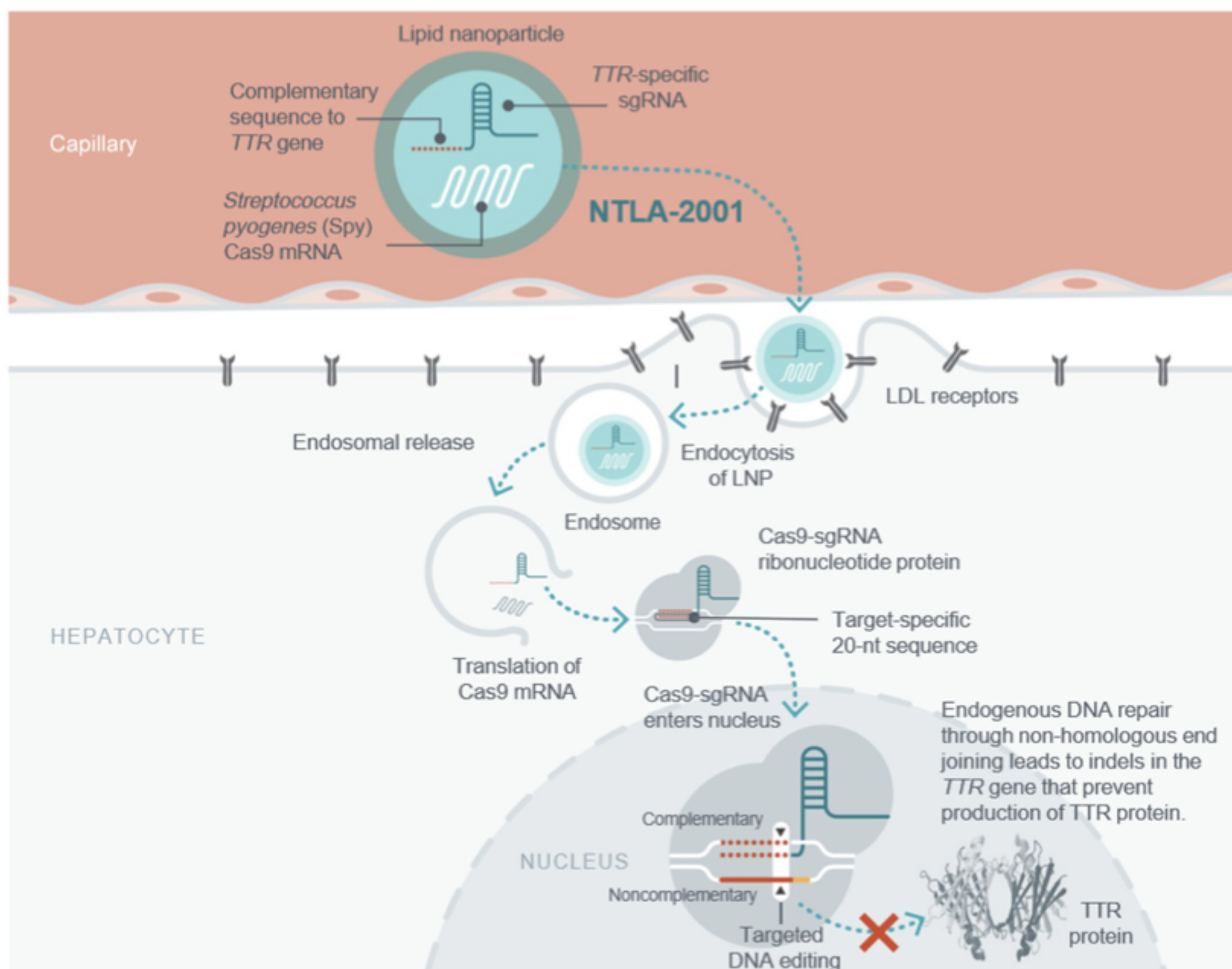
Randomization stratified by:

- NYHA Classification (I and II vs. III)
- ATTR mutation status (mutated vs. wild-type)
- 6MWT (≤ 350 meters vs. > 350 meters)
- Current treatment with tafamidis/tafamidis meglumine (yes vs. no)

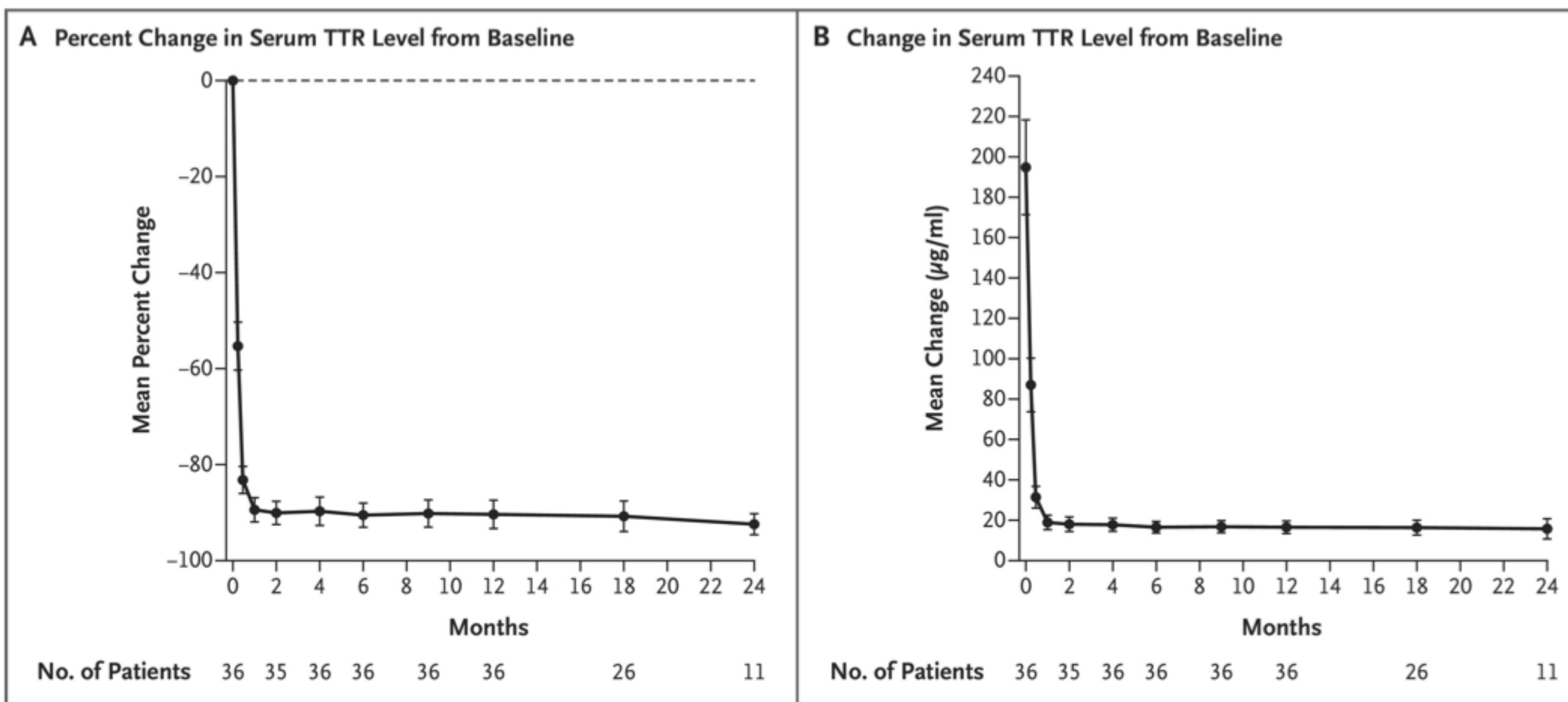
Primary end point: composite outcome of CV mortality and recurrent CV clinical events^a up to 140 weeks

Nexiguran Ziclumeran (CRISPR-CAS9)

“The Knockout strategy”



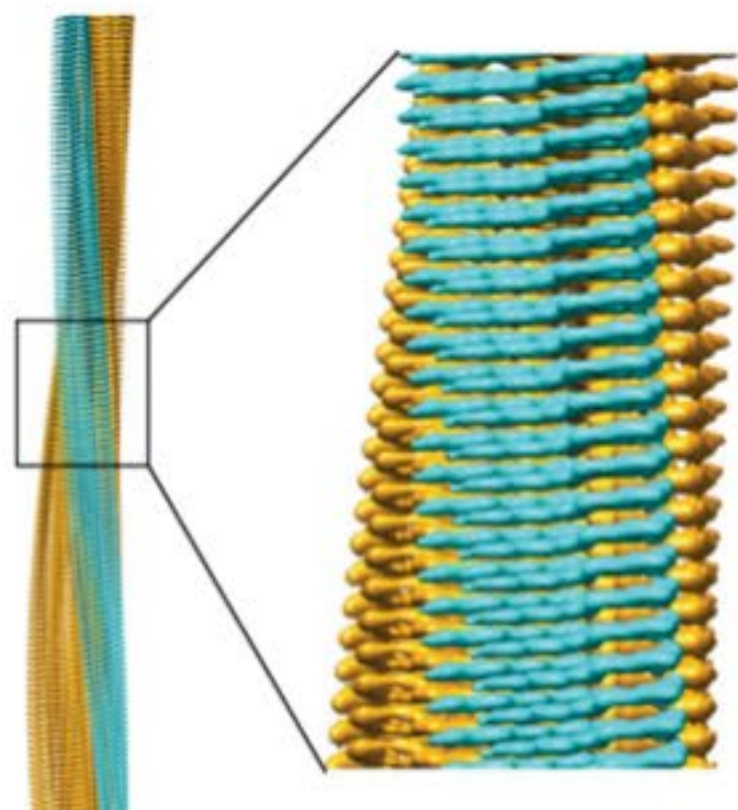
Abdelhady, A. M., Phillips, J. A., Xu, Y. & Stroh, M. Clinical Pharmacology and Translational Considerations in the Development of CRISPR-Based Therapies. *Clin. Pharmacol. Ther.* **114**, 591–603 (2023).



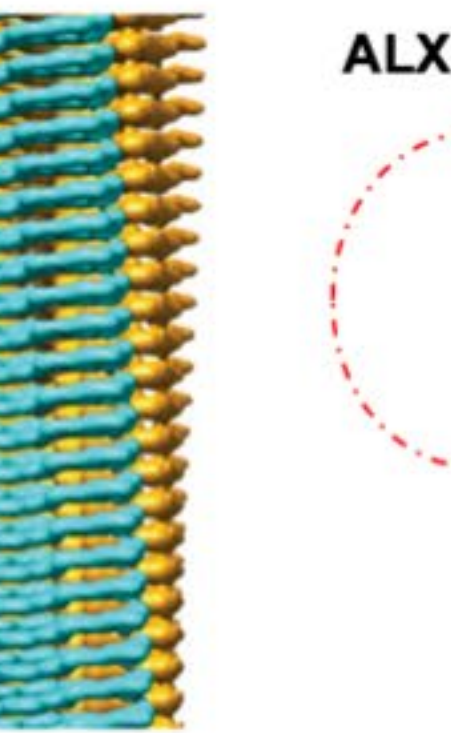
Reduction in Serum Transthyretin Level.

Panel A shows the mean percent change in the transthyretin (TTR) level after a single intravenous infusion of nexiguran ziclumeran (nex-z) through 24 months. The mean change was -83% at 14 days, -89% at 28 days, and -90% at 12 months. Panel B shows the corresponding mean absolute serum TTR levels of $31.4 \mu\text{g}$ per milliliter at 14 days, $18.9 \mu\text{g}$ per milliliter at 28 days, and $16.5 \mu\text{g}$ per milliliter at 12 months. The I bars indicate 95% confidence intervals, which have not been adjusted for multiplicity.

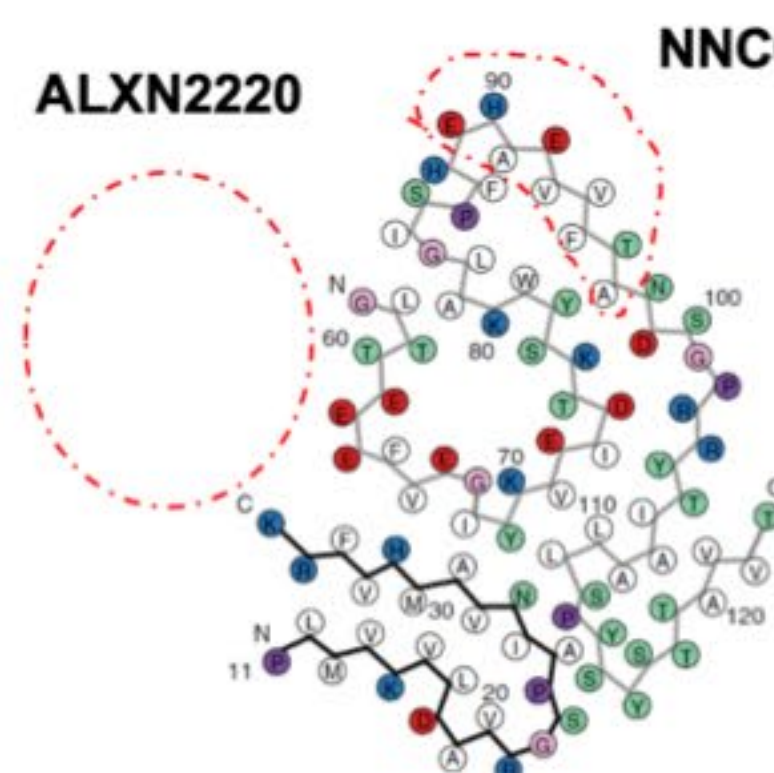
Cleaners or Depleters



Cryo-EM image of the amyloid fibrils



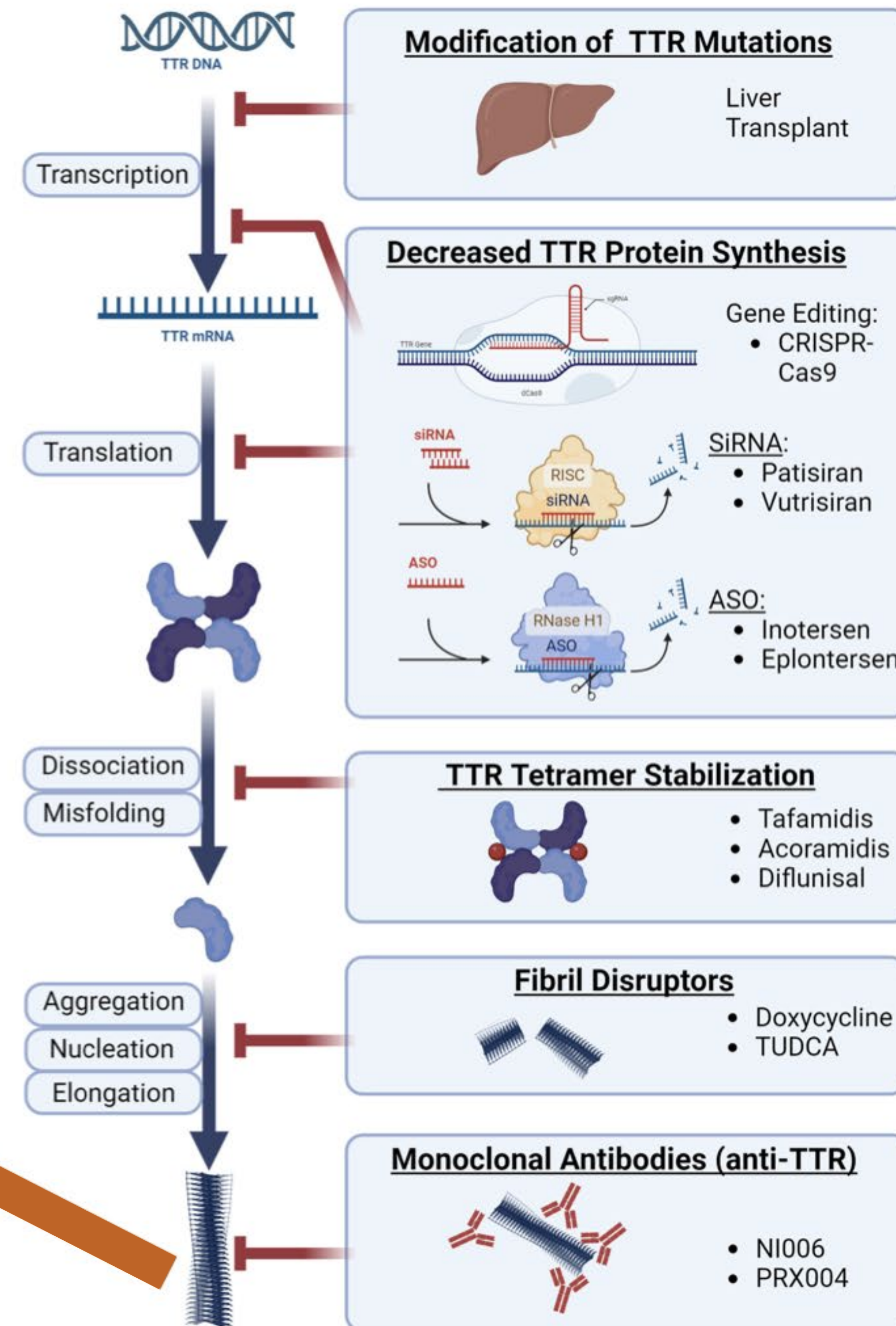
Side view of the 3D map



Cross-sectional view of the 3D map

1- NNC6019-0001 (prothema): currently in phase 2

2- ALXN2220 (neuroimmune): currently in phase 3



Conclusions

- La evidencia actual posiciona a los **silenciadores génicos como opción de primera línea** igual de efectiva que los estabilizadores en ATTR-CM, especialmente tras los resultados positivos de HELIOS-B.
 - Current evidence positions gene silencers as a first-line option, equally effective as stabilizers in ATTR-CM, especially after the positive results of HELIOS-B.
- La **combinación** (secuencial o simultánea) podría ser de utilidad, especialmente ante respuesta subóptima, pero se requieren más datos a largo plazo sobre dualidad terapéutica.
 - Combination therapy (sequential or simultaneous) may be useful, particularly in cases of suboptimal response, but more long-term data on therapeutic duality are needed.
- La selección entre silenciadores génicos y estabilizadores TTR debe considerar **estadio clínico, fármaco previo** y preferencia respecto a **vía de administración**.
 - The choice between gene silencers and TTR stabilizers should take into account clinical stage, prior treatment, and patient preference regarding route of administration.
- Nuevos fármacos como Eplontersen ó Nexiguran-Ziclumeran se unirán a la estrategia del silenciamiento génico.
 - New drugs such as eplontersen or nexiguran-ziclumeran will join the gene silencing strategy.
- ¿La eliminación del amiloide depositado podría asociarse para erradicar la enfermedad por completo?
 - Could the removal of deposited amyloid be combined in order to eradicate the disease completely?