PLACE 2026
PLATFORM OF LABORATORIES FOR ADVANCES IN CARDIAC EXPERIENCE

CONGRESSO
ROMA, 25 - 27 Giugno 2026

Luncheon panel – Amiloidosi Cardiaca

Le nuove terapie: Acoramidis

Riccardo Morgagni MD, PhD

Disclosures

Nessun conflitto di interesse

Amiloidosi - Definizione

- L' Amiloidosi è una malattia infiltrativa sistemica causata dalla deposizione extracellulare di materiale proteico, con conseguente alterazione della architettura e della funzione dell'organo o del tessuto interessato

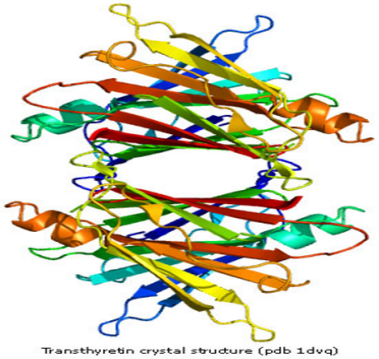
- Esistono più di quaranta tipi di Amiloidosi[1]

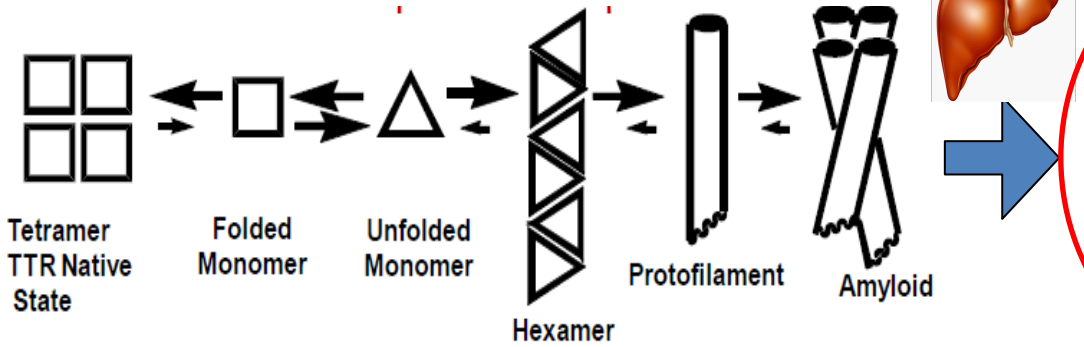
- Ogni tipo di Amiloidosi è caratterizzato dall'accumulo di una specifica proteina che, in seguito ad un errato processo di ripiegamento, assume una struttura super-secondaria a β-foglietto che facilita la formazione di fibrille insolubili e resistenti alla proteolisi

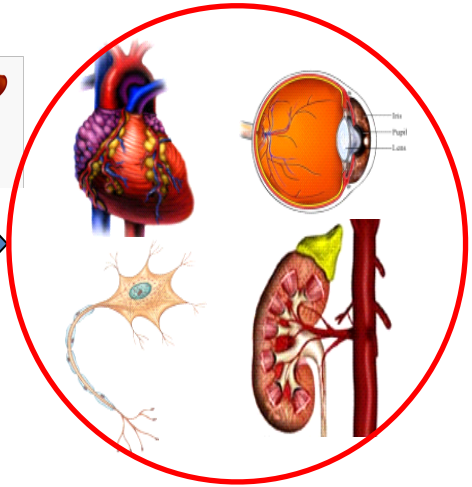
- Delle oltre 40 proteine capaci di aggregarsi in fibrille solo 9 lo fanno a livello del miocardio. Si stima tuttavia che più del **98%** sia causato da soli due tipi di proteine: le catene leggere delle immunoglobuline (AL) e la transtiretina (TTR)

1 Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommen- dations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. Amyloid. 2020;27: 217–222

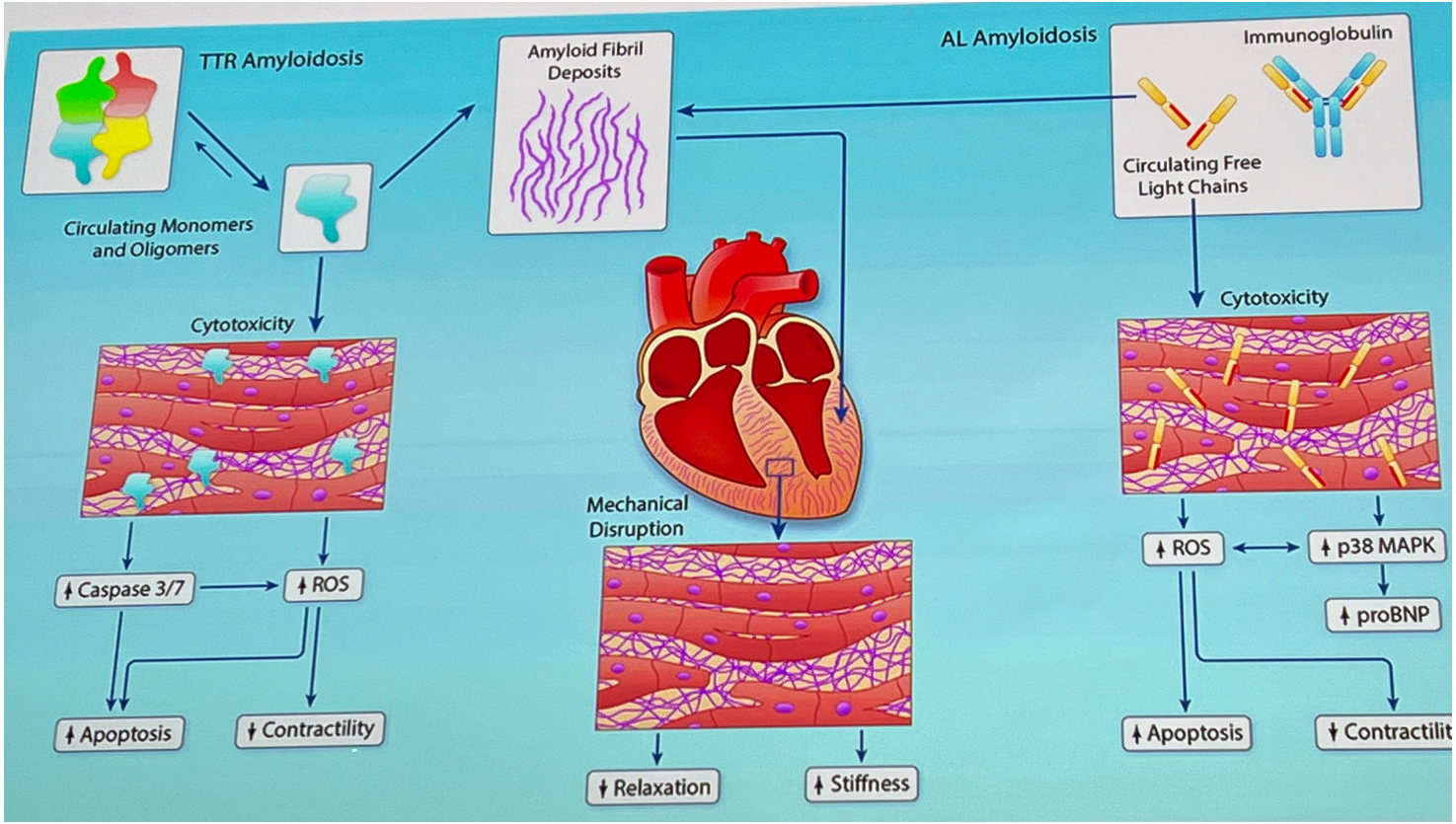
Amiloidosi TTR - Fisiopatologia



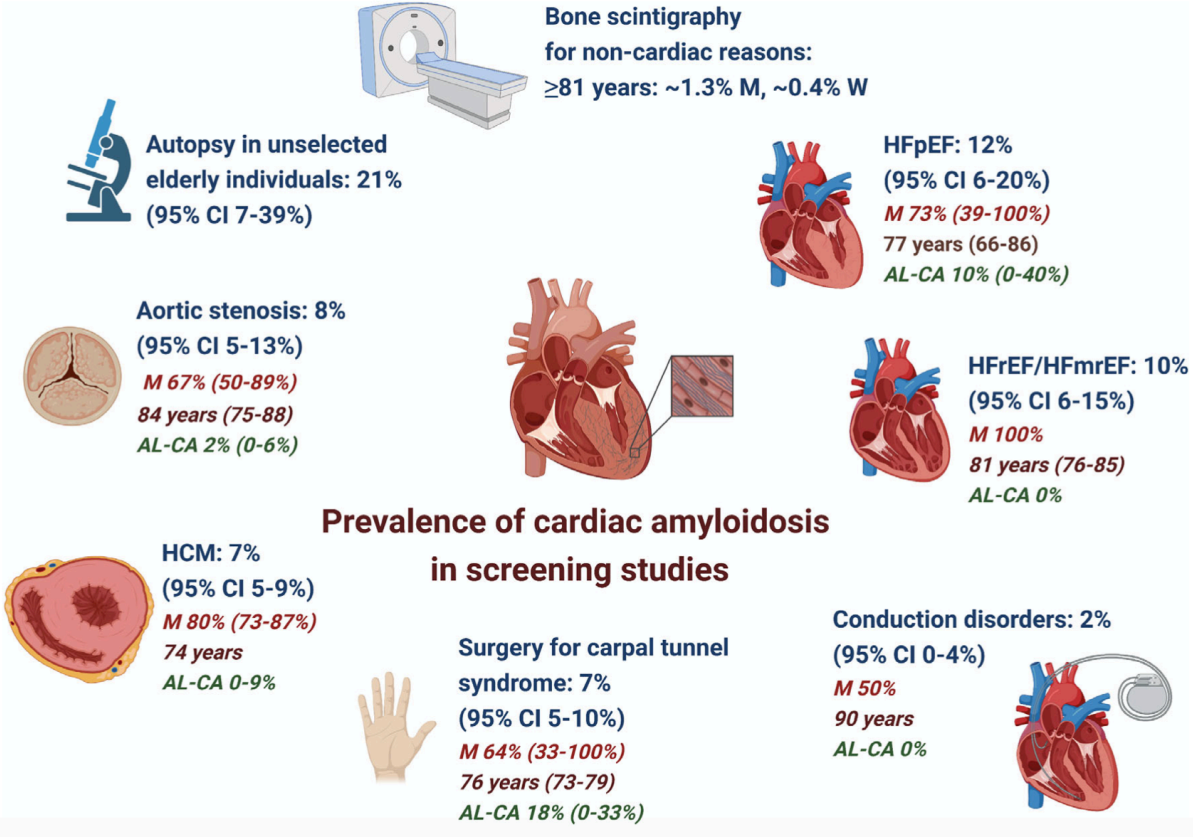




Amiloidosi – Malattia infiltrativa



Amiloidosi TTR (WT) – Malattia rara?



ESC European Society of Cardiology
European Journal of Heart Failure (2022) 24, 2342–2351
doi:10.1002/ejhf.2532
RESEARCH ARTICLE

Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies

Alberto Aimo[1,2], Marco Merlo[3], Aldostefano Porcari[3], Georgios Georgiopoulos[1,4,5], Linda Pagura[3], Giuseppe Vergaro[1,2], Gianfranco Sinagra[3], Michele Emdin[1,2], and Claudio Rapezzi[6,7]*

Algoritmo diagnostico

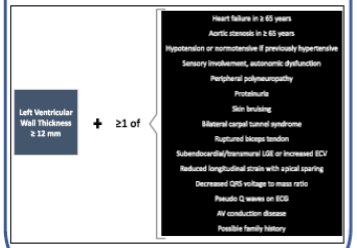
Cardiac amyloidosis

ESC Myocardial WG position paper

SUSPECT

Screen if

Left ventricle wall thickness ≥ 12 mm
&
≥ 1 Red Flag or Clinical Scenario



DIAGNOSIS

Diagnostic criteria

Invasive (all types)	Non-Invasive (only for ATTR)
Cardiac Biopsy positive for amyloid or Extracardiac Biopsy positive for amyloid + Echocardiographic/CMR criteria	Grade 2 or 3 cardiac uptake at diphosponate Scintigraphy + Negative serum free light chains & negative serum and urine immunofixation (SPIE & UPIE) + Echocardiographic/CMR criteria

Diagnostic algorithm

^{99m}Tc-DPD/PYP/HMDP Scintigraphy with SPECT & **Haematologic tests** (serum free-light chain quantification & serum and urine immunofixation)

Diagnosis made or proceed to **CMR and/or biopsy** according to results

TREATMENT

Cardiac complications and comorbidities

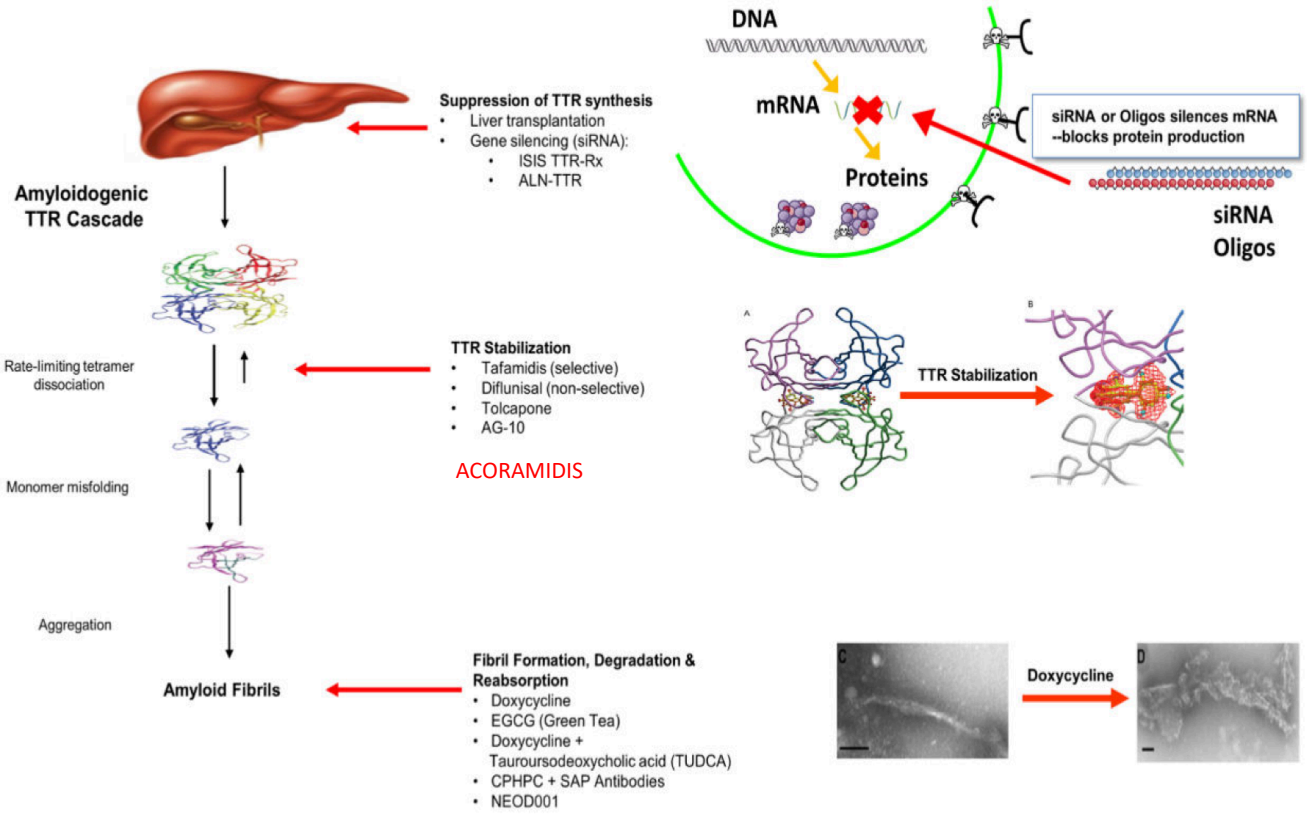
- Heart Failure
- Thromboembolism
- Atrial fibrillation
- Conduction disorders
- Ventricular arrhythmias
- Aortic stenosis

Disease modifying treatment

- **ATTR**: genetic silencers, stabilizers and removers.
- **AL**: chemotherapy and ASCT.
- **AA**: anti-inflammatory, anti-infective and immunosuppressive drugs.

Pavia Garcia et al, Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis::a position statement of the ESCWorking Group on Myocardial and Pericardial Diseases, European Heart Journal 2021

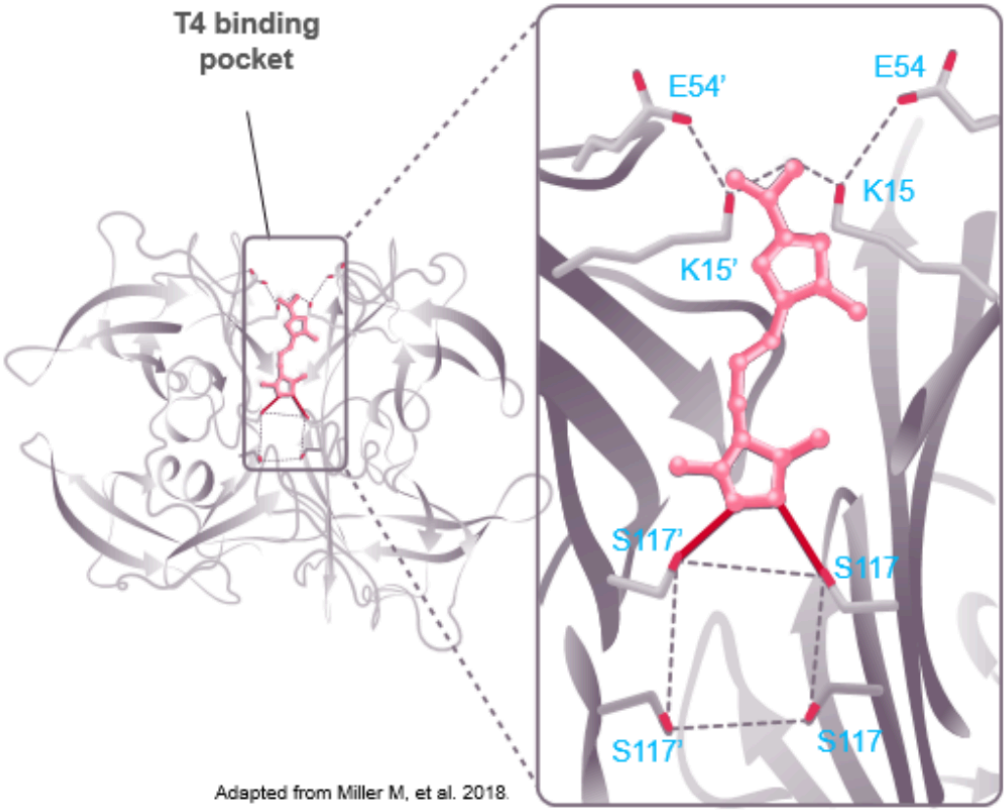
Amiloidosi TTR - Terapie



Stabilizzatori del Tetramero

- Agiscono da stabilizzatori del precursore proteico, la transtiretina nella sua forma originale di tetramero indissociato
- Occupano con alta affinità i siti di legame per la tiroxina e quindi stabilizzano il tetramero riducendo la frammentazione e dissociazione della proteina in monomeri interi e frammentati, precursori dei depositi fibrillari di amiloide
- Si è dimostrato in grado di migliorare la qualità di vita e di aumentare la sopravvivenza nei soggetti trattati
- Indicazioni: Amiloidosi cardiaca TTR ereditaria e WT

Acoramidis



Adapted from Miller M, et al. 2018.

- Stabilizzatore del tetramero di seconda generazione
- Mima gli effetti stabilizzatori della mutazione T119
- Entra all'interno del tetramero dove si lega con alta affinità
- Legame più forte e duraturo
- Premette una stabilizzazione di più del 90%
- Porta ad un aumento sierico di TTR stabilizzata (sTTR)

Mutazione T119M

- **Mutazione rara sul gene della Transtiretina**
- Sostituzione della treonina con la metionina alla posizione 119 della proteina
- Aumenta l'interazione tra i dimeri della proteina e ne **aumenta la stabilità tetramerica**, impedendo che la proteina si disgreghi
- **Effetto protettivo:** Nei soggetti che ereditano questa mutazione (generalmente in eterozigosi), la stabilità aggiuntiva protegge dal rischio di sviluppare forme di amiloidosi ereditaria, se la mutazione T119 è ereditata contemporaneamente ad una mutazione TTR patogenetica (come la Val30Met) può **attenuare la gravità della malattia** portando a un'evoluzione estremamente benigna della patologia

Trial registrativo - ATTRibute

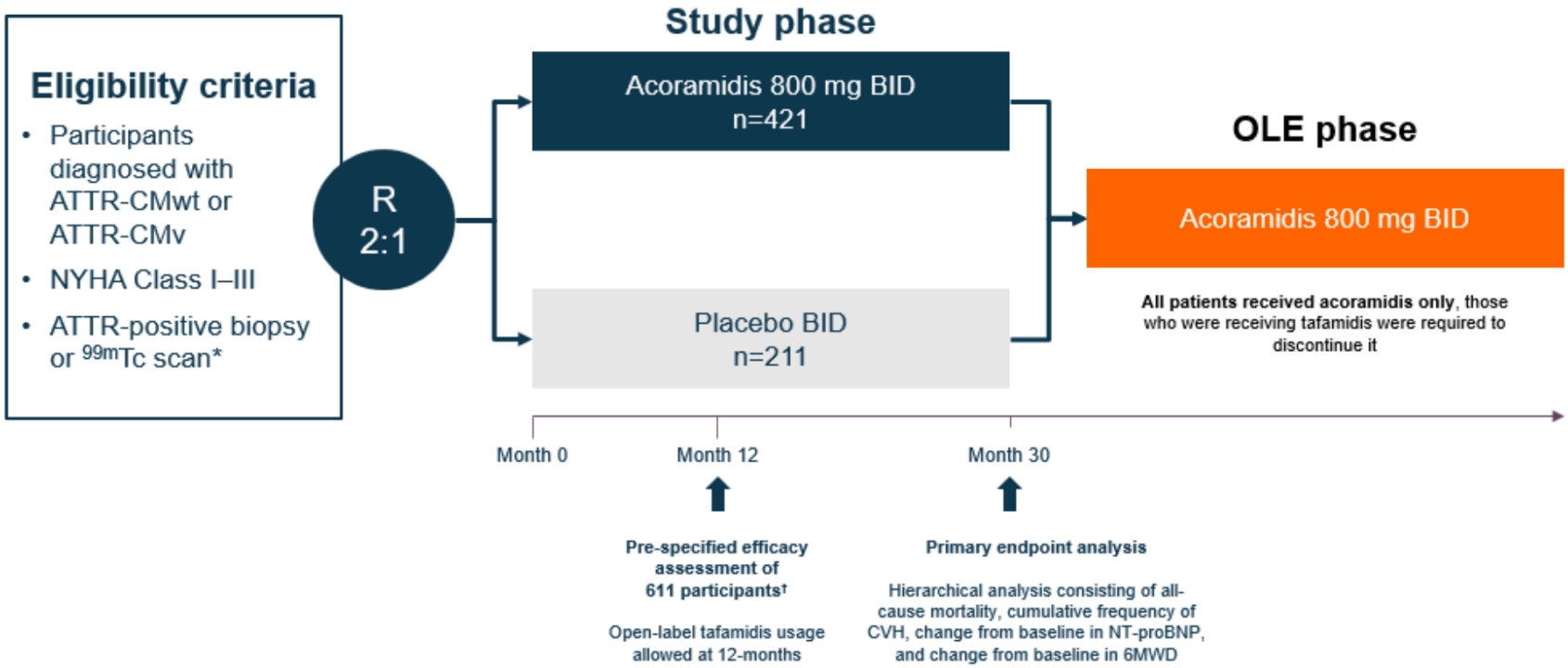
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

- **ATTRibute:** studio di fase 3 in doppio cieco, Acoramidis VS Placebo
- **632 pazienti arruolati**
- **Conclusioni:** il trattamento con Acoramidis ha raggiunto gli endpoint di mortalità, morbilità e funzionalità in maniera significativamente maggiore rispetto al placebo. Gli eventi avversi sono risultati simili nei due gruppi

ATTRibute Trial



Popolazione contemporanea

Table 1: Baseline Demographics and Characteristics; mITT Population (N = 611)

	Acoramidis (n = 409)	Placebo (n = 202)
Age, years, mean (SD)	77.3 (6.5)	77.0 (6.7)
Sex, male, n (%)	374 (91.4)	181 (89.6)
Wild-type ATTR-CM,[a] n (%)	370 (90.5)	182 (90.1)
NYHA functional class, n (%)		
I	51 (12.5)	17 (8.4)
II	288 (70.4)	156 (77.2)
III	70 (17.1)	29 (14.4)
6MWD,[b] m, mean (SD)	362.8 (103.5)	351.5 (93.8)
NT-proBNP, pg/mL, median (Q1–Q3)	2273 (1315–3872)	2274 (1128–3590)
sTTR,[c] mg/dL, mean (SD)	23.0 (5.6)	23.6 (6.1)
KCCQ-OS score,[d] mean (SD)	71.7 (19.4)	70.5 (20.7)

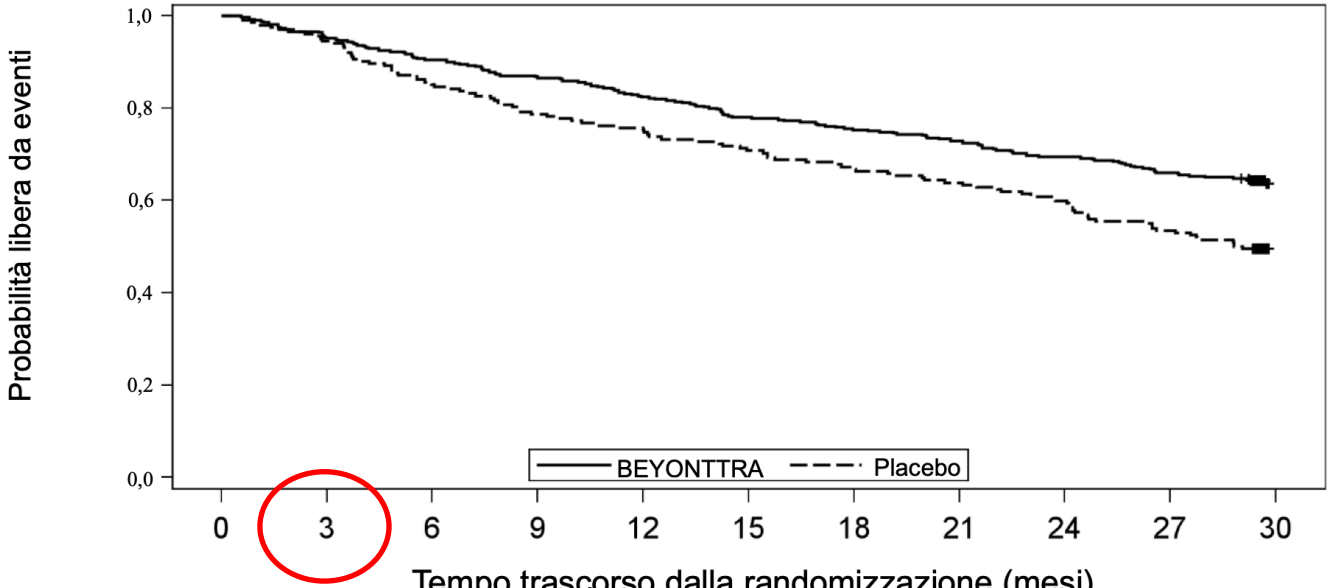
[a]TTR genotype was reported at randomization. [b]Acoramidis, n = 407. [c]Acoramidis, n = 406; placebo, n = 199. [d]Acoramidis, n = 408.
6MWD, 6-minute walk distance; ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; mITT, modified intention-to-treat; Q1, quartile 1; Q3, quartile 3; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SD, standard deviation; sTTR, serum transthyretin. TTR, transthyretin.

Terapia alla randomizzazione

Treatment arm	All subjects (N=632) [1,2]	Acoramidis (N=421) [1,2]	Placebo (N=211) [1,2]
Baseline medications, n (%)			
Agents acting on renin-angiotensin system	*276 (43.7)*	*188 (44.7)*	*88 (41.7)*
Beta blockers	*291 (46.0)*	*194 (46.1)*	*97 (46.0)*
Diuretics	*540 (85.4)*	*359 (85.3)*	*181 (85.8)*
Antithrombotic agents	*511 (80.9)*	*342 (81.2)*	*169 (80.1)*
Mean eGFR- mL/min/1.73 m²			
eGFR	*61±18*	*61±18*	*61±19*

Mortalità ed ospedalizzazioni - 42%

Figura 1: Tempo alla mortalità per tutte le cause o alla prima ospedalizzazione correlata a malattia cardiovascolare



Soggetti che rimangono a rischio (eventi cumulativi)

BEYONTTRA	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
Placebo	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

Acoramidis VS Placebo

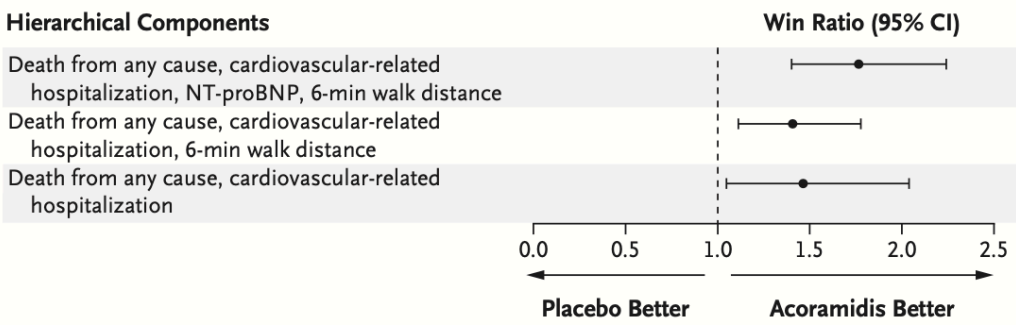
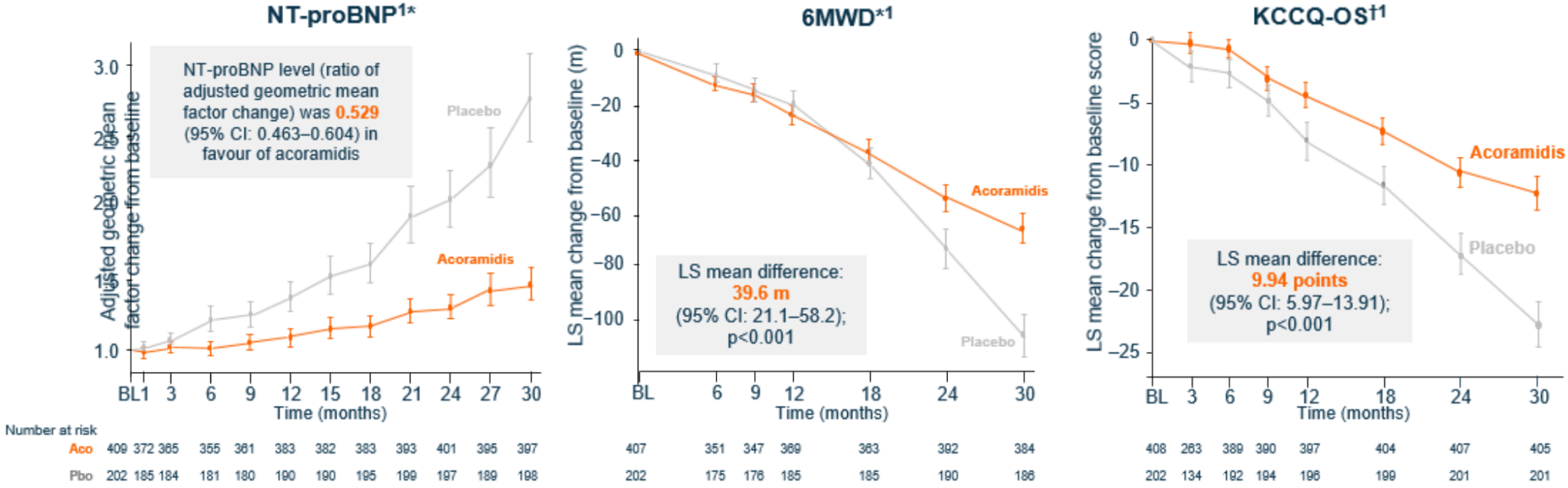


Figure 1. Primary Efficacy Analysis and Prespecified Secondary Analyses.

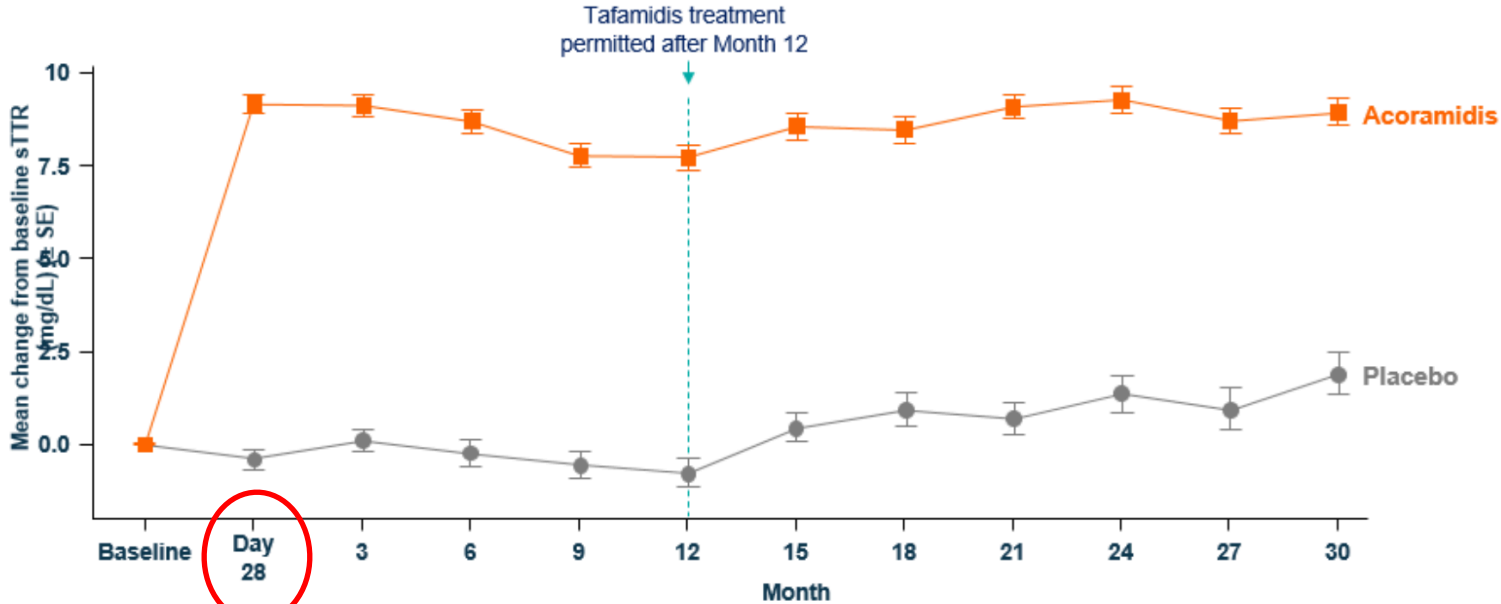
The four-step primary hierarchical analysis included death from any cause, cardiovascular-related hospitalization, the change from baseline in the level of N-terminal pro–B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and the change from baseline in the 6-minute walk distance. Also shown are the results of prespecified secondary analyses for the three-component hierarchy of death from any cause, cardiovascular-related hospitalization, and 6-minute walk distance and the two-component hierarchy of death from any cause and cardiovascular-related hospitalization. The P value for the win ratio was calculated with the use of the Finkelstein–Schoenfeld method.

NT-proBNP, 6MWT, KCCQ



Figures adapted from Gillmore JD, et al. 2024.

Incremento dei livelli sierici di sTTR



Number of patients												
Acoramidis	372	372	335	307	298	309	296	285	276	280	263	287
Placebo	185	185	169	156	155	160	157	148	146	128	118	130

mITT, modified intention-to-treat; SE, standard error; sTTR, serum transthyretin; TTR, transthyretin
Maurer M, et al. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1911–1923

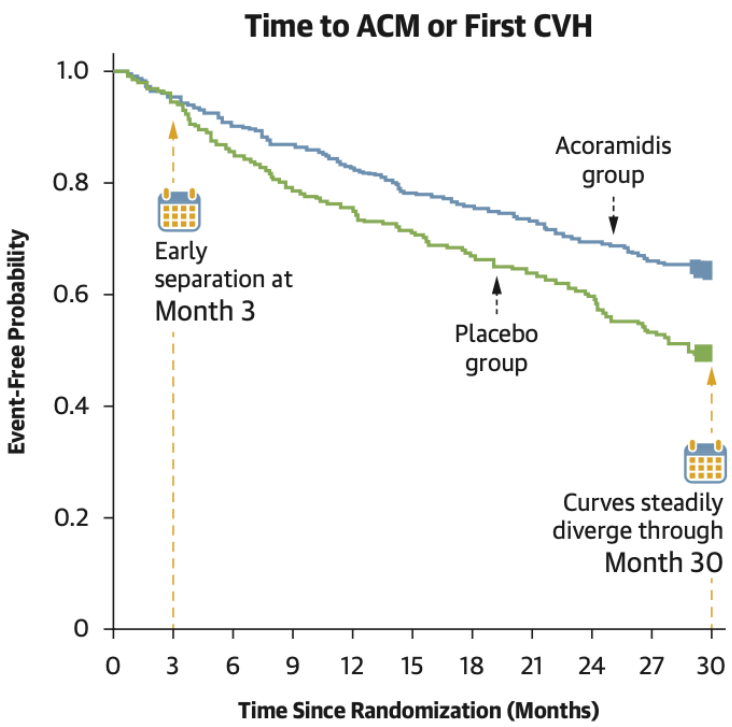
Analisi post hoc

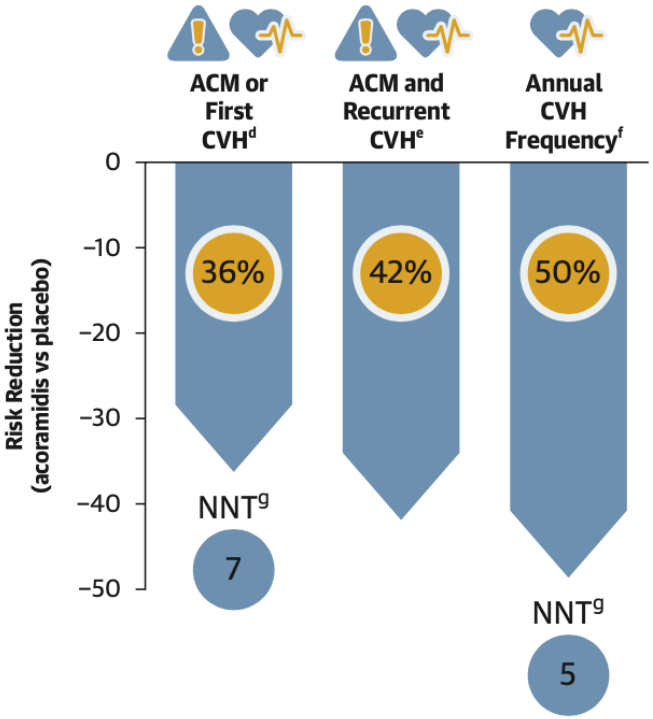
JACC VOL. 85, NO. 10, 2025

Efficacy of Acoramidis on All-Cause Mortality and Cardiovascular Hospitalization in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Riduzione del rischio

Main Findings at Month 30[a]





Judge DP, et al. JACC. 2025;85(10):1003-1014.

Open Label Extension (54 mesi)

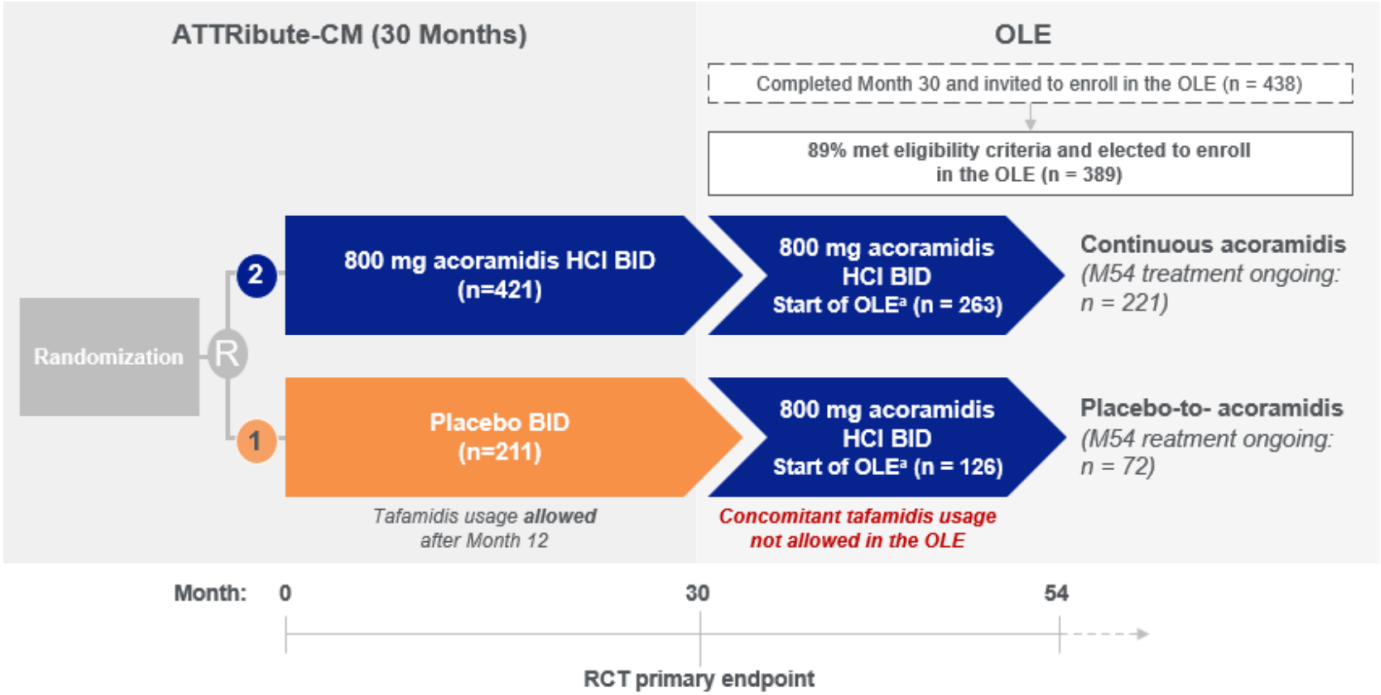
Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRibute-CM Trial

Daniel P. Judge, MD; Julian D. Gillmore, MD, PhD; Kevin M. Alexander, MD; Amrut V. Ambardekar, MD; Francesco Cappelli, MD, PhD; Marianna Fontana, MD, PhD; Pablo García-Pavía, MD, PhD; Justin L. Grodin, MD, MPH; Martha Grogan, MD; Mazen Hanna, MD; Ahmad Masri, MD; Jose Nativi-Nicolau, MD; Laura Obici, MD; Steen Hvitfeldt Poulsen, MD, PhD; Nitasha Sarswat, MD; Keyur Shah, MD; Prem Soman, MD, PhD; Ted Lystig, PhD; Xiaofan Cao, PhD; Kevin Wang, PhD; Maria Lucia Pecoraro, MD; Jean-François Tamby, MD; Leonid Katz, MD; Uma Sinha, PhD; Jonathan C. Fox, MD, PhD; Mathew S. Maurer, MD

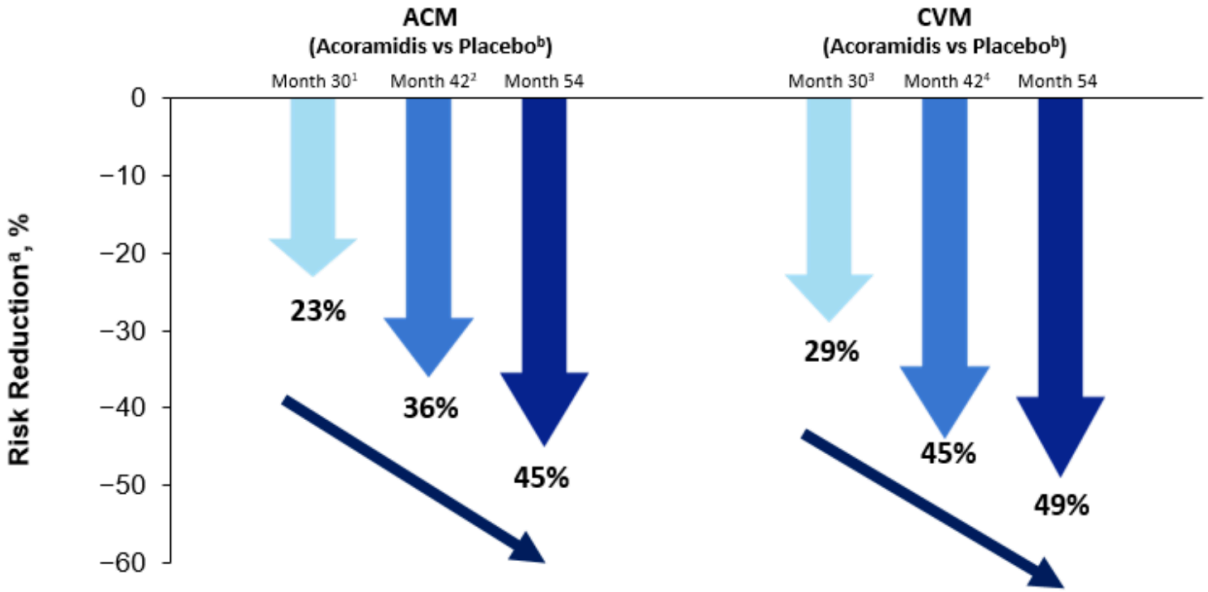
OLE 54 mesi



Analysis Through Month 54

- Time to ACM
- Time to CVM
- Change from baseline in NT-proBNP and sTTR
- Safety

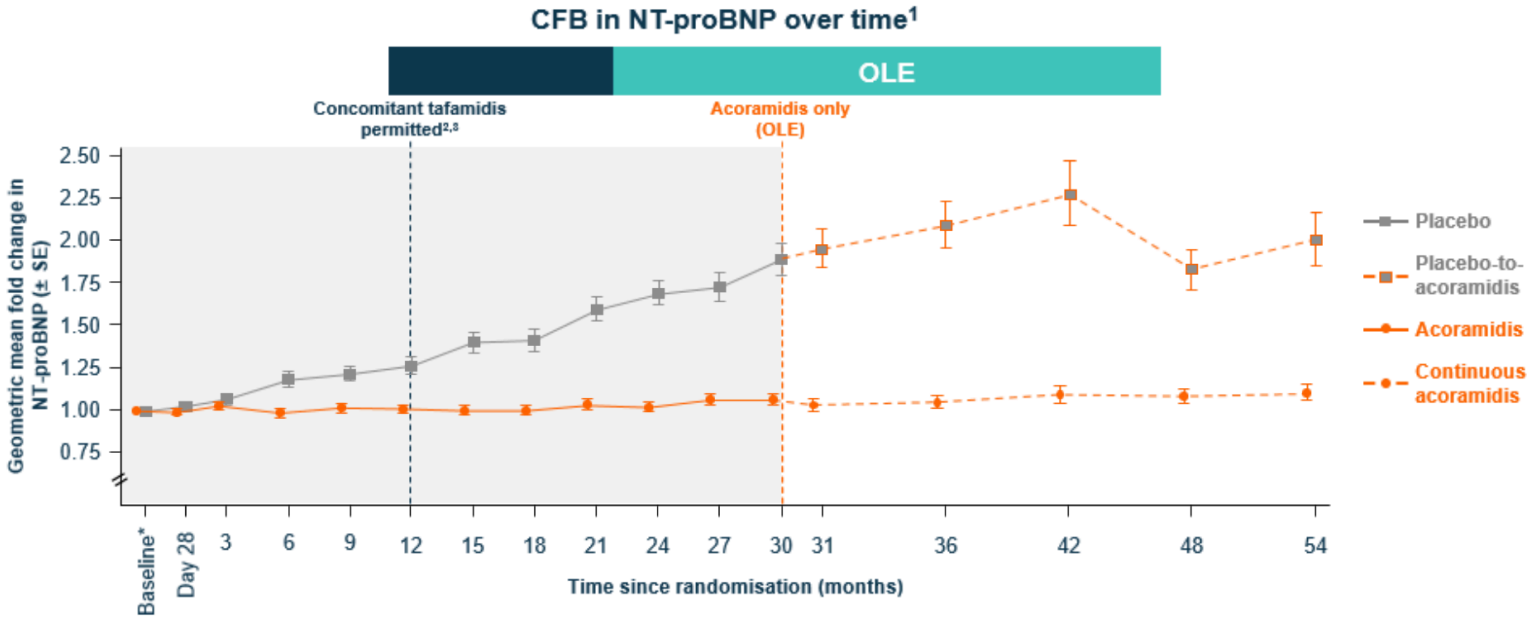
OLE 54 mesi



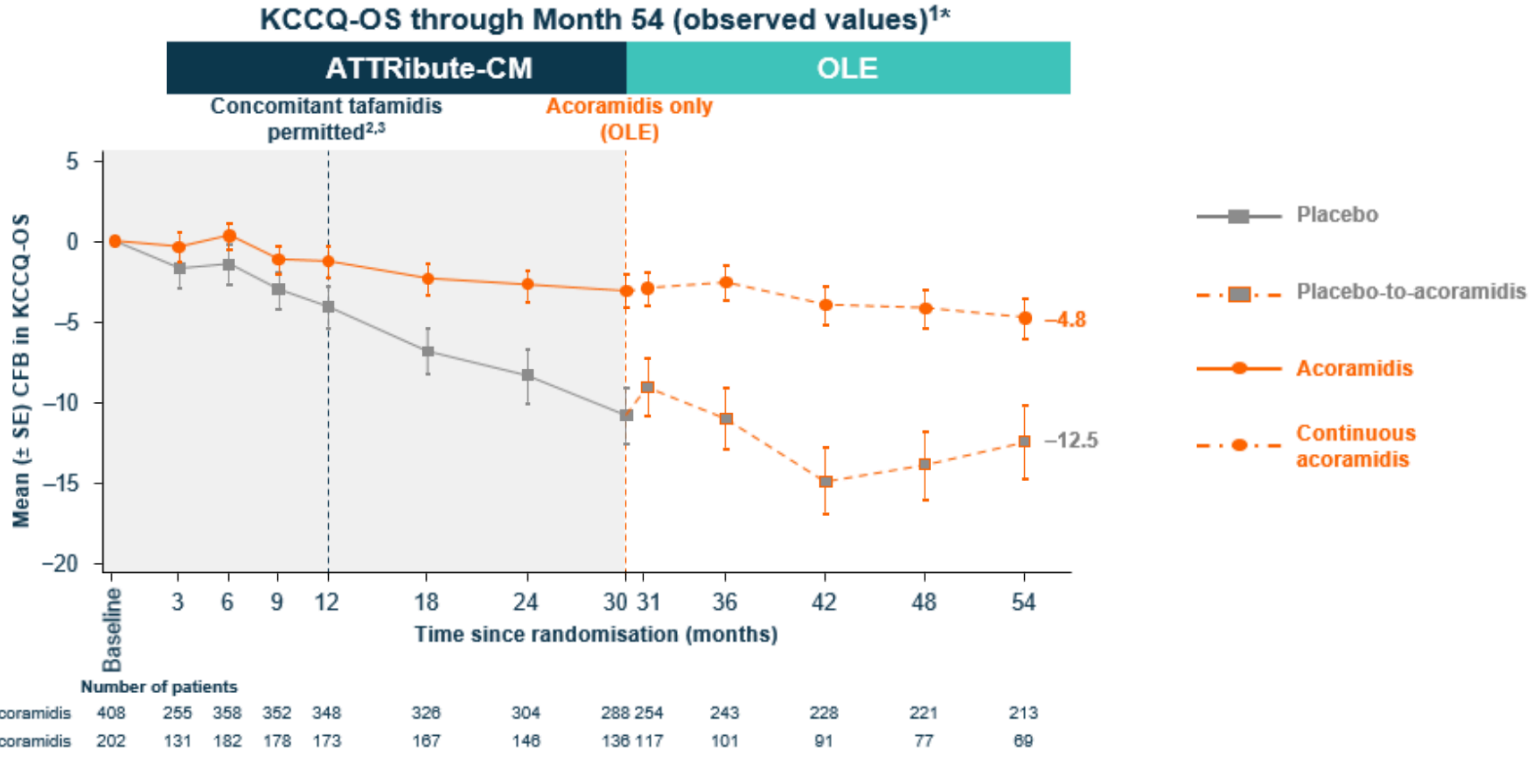
[a]Risk reduction was calculated as 1 − HR, where the HR was estimated using a stratified Cox proportional hazards model, and is expressed as a percentage.
ACM, all-cause mortality; CVM, cardiovascular-related mortality; HR, hazard ratio.

1. Judge DP, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(10):1003-1014. **2.** Judge DP, et al. *Circulation*. 2025;151(9):601-611. **3.** Ambardekar A, et al. *Amyloid J Protein Fold Disord*. 2024;31(Suppl 1):S119. **4.** Masri A, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2025;7(3):282-293.

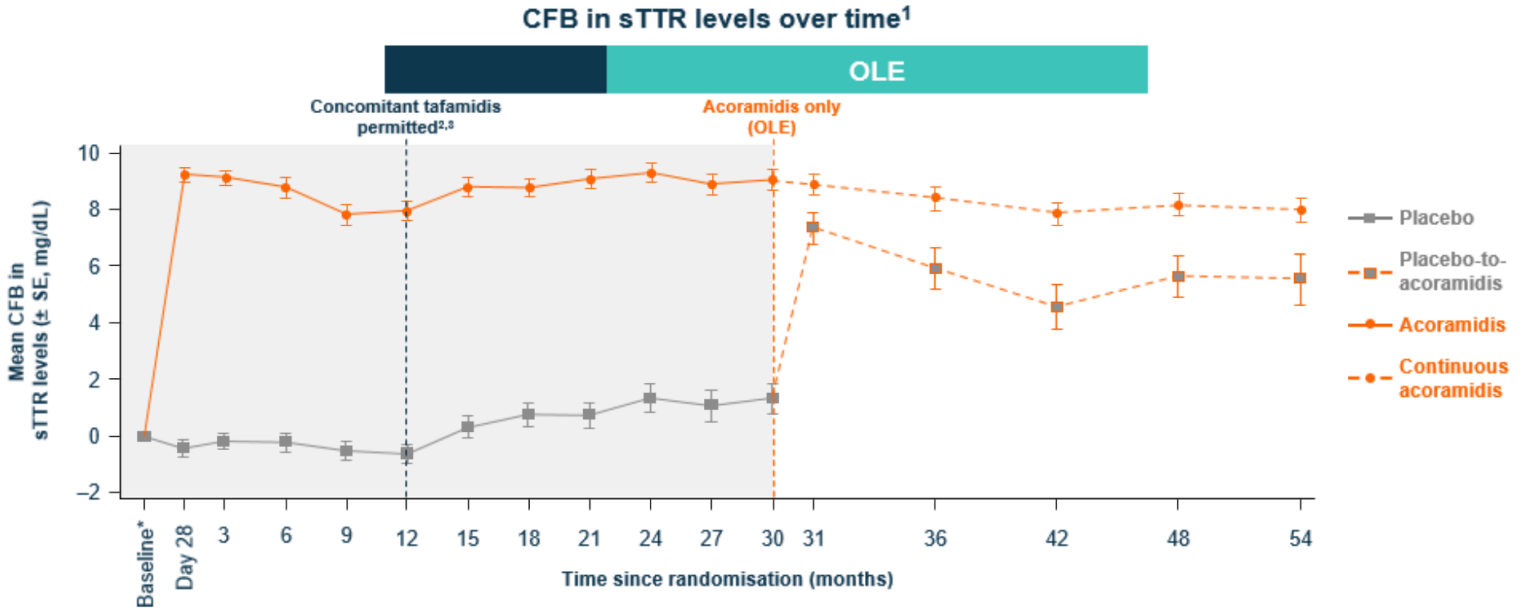
NT-proBNP


CFB in NT-proBNP over time[1]
OLE
Concomitant tafamidis permitted[2,3]
Acoramidis only (OLE)
Geometric mean fold change in NT-proBNP (± SE)
2.50
2.25
2.00
1.75
1.50
1.25
1.00
0.75
Baseline*
Day 28
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
31
36
42
48
54
Time since randomisation (months)
Placebo
Placebo-to-acoramidis
Acoramidis
Continuous acoramidis
Number of patients
Continuous acoramidis 409 365 351 322 319 333 310 301 298 295 282 280 254 244 225 217 209
Placebo-to-acoramidis 202 185 180 169 163 166 163 161 155 142 127 133 114 102 90 73 66

KCCQ


KCCQ-OS through Month 54 (observed values)[1]*
ATTRibute-CM
OLE
Concomitant tafamidis permitted[2,3]
Acoramidis only (OLE)
Mean (± SE) CFB in KCCQ-OS
5
0
−5
−10
−15
−20
−4.8
−12.5
Baseline
3
6
9
12
18
24
30
31
36
42
48
54
Time since randomisation (months)
Placebo
Placebo-to-acoramidis
Acoramidis
Continuous acoramidis
Number of patients
Continuous acoramidis 408 255 358 352 348 326 304 288 254 243 228 221 213
Placebo-to-acoramidis 202 131 182 178 173 167 146 136 117 101 91 77 69

sTTR sierica



Conclusioni

- Acoramidis ha dimostrato di essere efficace e sicuro nel tempo con una riduzione della mortalità, ospedalizzazioni ed un miglioramento della qualità della vita
- Ad oggi disponiamo di terapie efficaci nel trattamento della Amiloidosi cardiaca TTR
- Il nostro obbiettivo rimane fare diagnosi precoce ed iniziare la terapia

Ambulatorio Malattie del Miocardio PTV