

ATTRibute-CM trial:

Acoramidis ATTR Kardiyomiyopatide Cesaretlendirici Sonuçlar Gösteriyor

ESC kongre sunum: 27 Ağustos 2023

ESC sunumundaki çalışma sonuçları, tartışma ve yorumları theheartorg and Medscape www.Medscape.com/Cardiology'den aslinmıştır

Transtiretin amiloid kardiyomiyopatinin (ATTR-CM) tedavisine yönelik başka bir ilaç, faz 3 denemesinde cesaret verici sonuçlar verdi.

ATTRibute-CM çalışmasında Acoramidis (BridgeBio Pharma) ilacı, primer sonlanım noktasında plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma, tüm nedenlere bağlı ölümlerin hiyerarşik analizi, kardiyovasküler hastaneye yatışların kümülatif sıklığı ve NT-proBNP'de ve 6 dakikalık yürüme mesafesinde başlangıca göre değişiklik gösterdi. Tüm nedenlere bağlı ölüm/kardiyovasküler hastaneye yatış kombinasyonu da önemli ölçüde azaldı.

Çalışma, 27 Ağustos'ta Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2023 Kongresi'nde Julian Gillmore, tarafından sunuldu.

ATTRibute-CM, Acoramidis'in genel faydalarını gösteren ve gerçek klinik düzelmelerin umut verici olasılığını öne süren son derece olumlu bir çalışmaydı.

ATTR-CM, mortaliteyi artıran ve yaşam kalitesini düşüren zayıflatıcı ve ilerleyici bir durumdur. Gillmore, kardiyomiyopatinin bu formunun yakın zamana kadar çok nadir olduğu düşünülmeye rağmen, görüntüleme tekniklerindeki ve tedavideki gelişmelerin dünya çapında teşhiste artışa yol açtığını ve hastalığın daha erken bir aşamada teşhis edildiğini kaydetti.

ATTR-CM, transtiretin amiloid fibrillerinin kalpte ve çeşitli dokularda toplanması ve birikmesinden kaynaklanır.

Acoramidis, TTR tetramerini stabilize eder ve fibrillerin üretimini önler.

Benzer bir başka ilaç olan Tafamidis (Vyndaqel, Vyndamax, Pfizer), 2019 yılında ABD FDA tarafından ATTR-CM için onaylandı ve şu anda Japonya ve Avrupa da dahil olmak üzere birçok ülkede mevcut.

Tafamidis aynı zamanda önemli çalışması ATTR-ACT ile Acoramidis ile yapılan ATTRibute-CM çalışmasında görülmeyen, “tüm nedenlere bağlı ölümlerde önemli bir azalma” da dahil olmak üzere etkileyici sonuçlar gösterdi. Karşılıklı bir çalışma olmadığı için Tafamidis ile karşılaştırma konusunda yorum yapmak zordur.

Çalışma sonucuna Söylenilecek tek şey: Acoramidis ile elde edilen bu sonuçların fevkalade cesaret verici olduğu ve bu progresif ve ölümcül durumu tedavi etmek için iki etkili ilacın olacağıdır.

İki yeni ilacın klinik etkinlikleri hakkında yorumlar

Çalışmalar arasındaki tüm nedenlere bağlı ölüm sonuçlarındaki farkın, çalışma popülasyonlarındaki farklılıklarla tamamen tutarlı olduğunu açıklandı: ATTRibute-CM çalışmasına şu anda ortaya çıkan durumun erken teşhisi doğrultusunda çok daha düşük riskli hastalar dahil edildi.

ATTRibute çalışmasındaki plasebo grubundaki hayatta kalma oranı, ATTR-ACT çalışmasındaki tedavi grubundaki hayatta kalma oranından daha yüksekti. Dolayısıyla, azalan olay sayısı göz önüne alındığında, ATTRibute'da ölüm oranının tek başına istatistiksel olarak anlamlı olmamasına o kadar da şaşmamalı.

- Önemli olan, ölüm oranlarındaki eğilimin doğru yönde olması ve etkileyici bir risk azalmasının sağlanmasıdır.
- İlginç olarak Akoramidis alan hastalarda 30 ayda hayatta kalma ve hastaneye yatış oranları, ATTR'si olmayan aynı yaştaki bireylerinkine yaklaştı.

ATTRibute Çalışması

Randomize çift-kör ATTRibute-CM çalışmasına ATTR-CM ve NYHA sınıf 1 ila 3 kalp yetersizliği olan 632 hasta dahil edildi.

- 30 aylık takiple, hastalar rastgele 2'ye 1 Acoramidis (günde iki kez 800 mg) veya Plaseboya atandılar. İlk 12 aydan sonra mümkünse Tafamidis kullanımına izin verildi. Bu durum plasebo kolunda daha yaygındı (%22'ye karşılık %14).
- Çalışma, primer son noktayı (tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler hastaneye yatışların kümülatif sıklığı ve NT-proBNP'de ve 6 dakikalık yürüme mesafesinde başlangıça göre değişimin hiyerarşik analizi) =1.8'lik bir kazanma oranıyla karşıladı; bu istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı ($P < .0001$).

- Sonuçların primer son noktanın tüm bileşenlerinde ve tüm alt gruplarda tutarlı olduğunu bildirildi.
- Daha da önemlisi, kazanma oranı bağlarının %58'i, hiyerarşik analizin tüm nedenlere bağlı ölümler ve kardiyovasküler hastaneye yatışların ilk iki bileşeni tarafından bozuldu ve yalnızca bu iki bileşenin ayrı bir analizi de istatistiksel olarak anlamlıydı.
- Tüm nedenlere bağlı ölümler üzerinde Akoramidis lehine bir tedavi etkisi yönünde bir eğilim görüldü; tedavi edilen grupta %81'lik bir sağkalım oranı, yüzde 6,4'lük mutlak risk azalmasını ve %25'lik İrölatif risk azalmasını temsil ediyor.
- Araştırmada bildirilen ölümlerin %78'i kardiyovasküler nitelikteydi. Kardiyovasküler ölüm çalışma ilacıyla tedaviyi destekleyen (olumlu) bir eğilim gösterdi (Acoramidis grubunda %14,9'a karşılık plasebo grubunda %21,3); yüzde 6,4'lük mutlak risk azalması ve %30'luk rölatif risk azalması sağlıyor.
- Acoramidis ayrıca kardiyovasküler hastaneye yatışlarda %50'lik bir azalma ile ilişkilendirildi ve bu oldukça anlamlıydı ($P < .0001$).
- Fonksiyonel durum açısından da bir tedavi etkisi görüldü; 30. ayda gruplar arasındaki 6 dakikalık yürüme mesafesi farkı 40 metreydi; bu "istatistiksel açıdan oldukça anlamlı bir iyileşme ve klinik açıdan önemli bir fark"tı.

- Başlangıçtan itibaren iyileşme akoramidis grubunun %40'ında, plasebo grubunun ise %22'sinde meydana geldi.
- Acoramidis alıcıları, NT-proBNP'nin progresif yükselişinde bir körelme gösterdi; bunun sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterildi; Acoramidis ile tedavi edilen hastaların %45'i, plasebo grubundaki %9'a kıyasla NT-proBNP düzeylerinde bir düzelme gösterdi.
- Ayrıca theacoramidis grubunda NT-proBNP eğrilerinin ayrılmasıyla tutarlı olarak yaşam kalitesinde rölatif bir koruma vardı.
- Terapötik ilaç konsantrasyonlarında TTR'nin neredeyse tamamen stabilizasyonunu gösteren etki mekanizması ve klinik öncesi verilerle tutarlı olarak, serum TTR (= TTR stabilizasyonunun in vivo yansıması), Akoramidis alan hastalarda hızlı ve kalıcı bir şekilde yükselmiştir.
- Güvenlik verileri, tedaviye bağlı yan etkilerin iki grup arasında eşit olduğunu ve akoramidis grubunda tedaviyle ortaya çıkan ciddi yan etkilerin daha az olduğunu gösterdi. İlacın "genel olarak iyi tolere edildiği ve potansiyel klinik endişeye neden olabilecek herhangi bir bulgu bulunmadığı" söylendi.

İkinci Primer Son Nokta Önemli Değil

ESC'deki çalışmanın tartışmacısı (Thibaud Damy) 6 dakikalık yürüme testinde başlangıçtan 12. aya kadar acoramidis ve plasebo arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtti. Damy ayrıca ATTR-ACT'de Tafamidis ile tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı azalma görüldüğünü ancak ATTRibute'de Acoramidis ile elde edilemediğini vurguladı. Dammy çalışma sunucusu Gillmore'un bunun muhtemelen düşük riskli hastaları kapsayan ATTRibute çalışmasına bağlı olduğu yönündeki yorumuna katılıyor ve bu çalışmadaki hastaların daha düşük NT-proBNP düzeylerine ve daha az şiddetli kalp yetersizliğine sahip olduğuna işaret ediyordu.

ATTR-CM'li hastalarda Akoramidise yer olduğu açıktır diyerek tartışmacı sözlerini ve tartışmayı tamamladı .