

Studienzusammenfassung

Efficacy and safety of Tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study

Damy T et al., *European Journal of Heart Failure*. 2020: doi.org/10.1002/ejhf.202

Ziel und Methodik

- ▶ Ziel dieser Untersuchung mit Daten der ATTR-ACT-Studie und der Verlängerungsstudie war die Differenzierung der beiden Dosisgruppen aus der ATTR-ACT-Studie.
- ▶ Die Zulassungsstudie ATTR-ACT war nicht für einen direkten Vergleich der beiden Dosierungen von Tafamidis-Meglumin ausgelegt.
- ▶ Die mediane Dauer der Nachbeobachtung während der ATTR-ACT-Studie und der Verlängerungsstudie in dieser Analyse betrug 51 Monate.
- ▶ Betrachtet wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von jeweils 80 mg und 20 mg Tafamidis-Meglumin versus Placebo. Zudem wurden Vergleiche zwischen den beiden Dosisgruppen gezogen.
- ▶ Die Dosisgruppen unterschieden sich in Bezug auf Alter, Ausgangswert des NT-proBNP sowie Gehstrecke im 6MGT. Deshalb wurden die Daten um relevante prognostische Faktoren (Kovariaten) bereinigt.

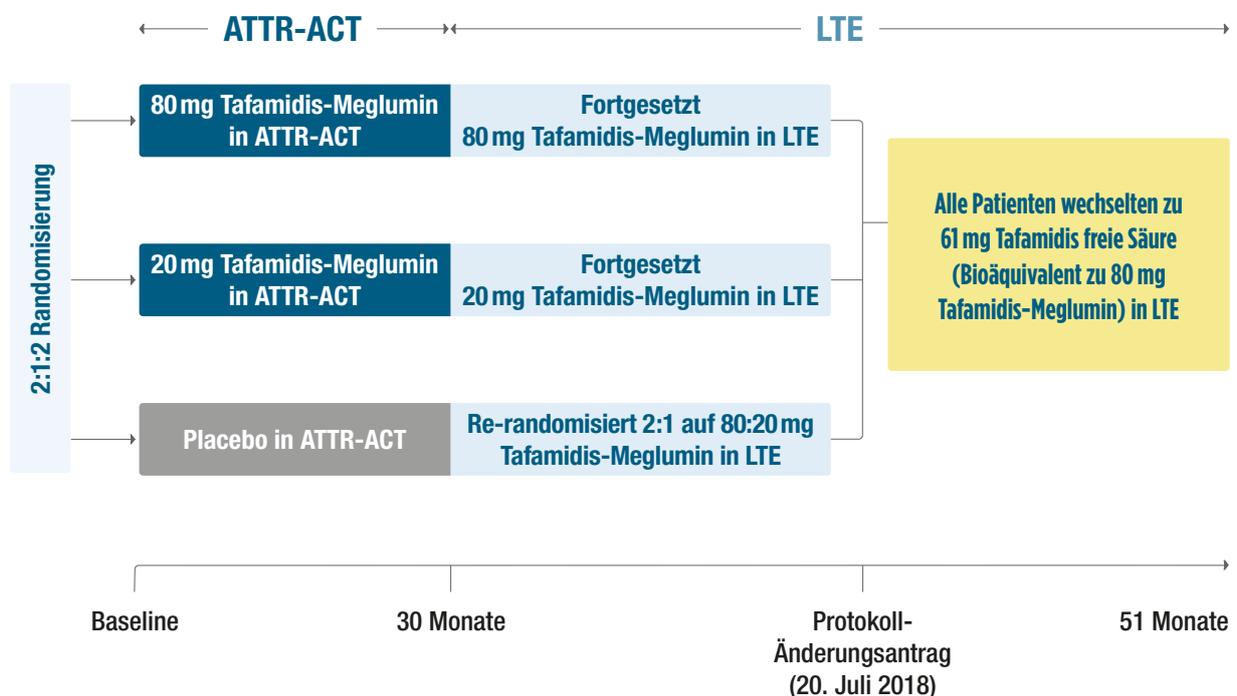
Ergebnisse ATTR-ACT und deren Verlängerungsstudie

- ▶ Bei Betrachtung der Patienten in der ATTR-ACT-Studie sowie der Verlängerungsstudie (medianes Follow-up von 51 Monaten) ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 80 mg Tafamidis-Meglumin gegenüber 20 mg bei einer relativen Verringerung des Sterberisikos um 30 % ($p = 0,0374$).
- ▶ Tafamidis-Meglumin wurde in beiden Dosierungen gut vertragen, das Sicherheitsprofil war mit Placebo vergleichbar. Dies trifft sowohl auf die ATTR-ACT- als auch auf die Verlängerungsstudie zu (medianes Follow-up 36 Monate über beide Studien).
- ▶ Diese Daten stützen den Einsatz von 80 mg Tafamidis-Meglumin (bioäquivalent zu Tafamidis freie Säure 61 mg) als optimale Dosierung zur Behandlung der ATTR-CM.

Folgende Daten wurden in die Analyse einbezogen (Abb. 1)

- ▶ Alle Patienten, die in der Phase-3-Zulassungsstudie ATTR-ACT mit 80 mg Tafamidis-Meglumin (4×20 mg), 20 mg Tafamidis-Meglumin oder Placebo über 30 Monate behandelt worden waren.
- ▶ Patienten, die nach Abschluss der ATTR-ACT-Studie an der noch laufenden Verlängerungsstudie teilnahmen und bis zu weiteren 60 Monaten behandelt werden konnten. Verum-Patienten erhielten weiterhin dieselbe Dosis, die Patienten der Placebo-Gruppe wurden auf 80 mg oder 20 mg Tafamidis-Meglumin re-randomisiert.
- ▶ Nach Protokolländerung: Alle Patienten aus der Verlängerungsstudie nach Umstellung auf die neue einmal tägliche Darreichungsform mit 61 mg Tafamidis als freie Säure (bioäquivalent zu 80 mg Tafamidis-Meglumin). Diese Population wurde weiterhin basierend auf ihrer anfänglichen Dosierung von Tafamidis-Meglumin in der ATTR-ACT- oder der Verlängerungsstudie verglichen.

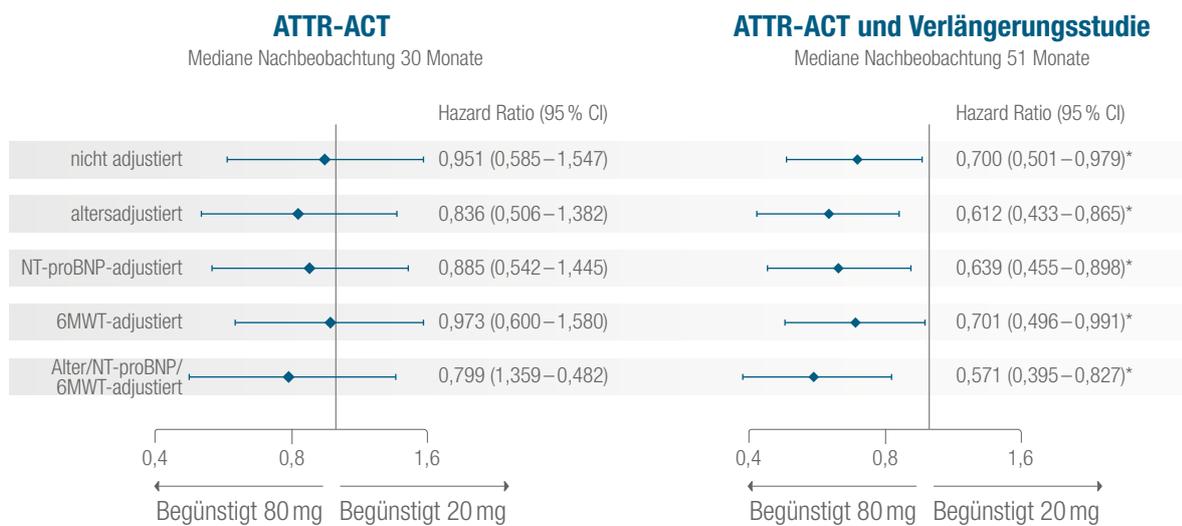
Abb. 1: Nach 30 Monaten Behandlung in ATTR-ACT konnten die Patienten in der Verlängerungsstudie (LTE) weiter behandelt werden.



ATTR-ACT und Verlängerungsstudie: Nach 51 Monaten ist der Überlebensvorteil von 80 mg Tafamidis-Meglumin verglichen mit 20 mg bereinigt um die Kovariaten signifikant* (Abb. 2)

- ▶ Alter: Reduktion des Sterberisikos um 39 % ($p = 0,0054$)
- ▶ NT-proBNP: Reduktion des Sterberisikos um 36 % ($p = 0,0099$)
- ▶ 6MWT: Reduktion des Sterberisikos um 30 % ($p = 0,0444$)
- ▶ Alle Kovariaten insgesamt: Reduktion des Sterberisikos um 43 % ($p = 0,0030$)

Abb. 2: Gesamtmortalität, bereinigt um Kovariaten



* $p < 0,05$



Nach 51 Monaten zeigte sich ein **signifikant höherer Überlebensvorteil** bei Patienten, die mit der höheren Dosierung 80 mg Tafamidis-Meglumin behandelt worden waren, verglichen mit 20 mg Tafamidis-Meglumin, bei einer relativen **Verringerung des Sterberisikos um 30 %** ($p = 0,0374$).

Ergebnisse Zulassungsstudie ATTR-ACT: Wirksamkeit und kardiale Biomarker

- ▶ Die Behandlung mit 80 mg Tafamidis-Meglumin führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Reduktion der **Gesamtmortalität** (präspezifiziertes proportionales Cox-Regressionsmodell [95 % KI]: 0,690 [0,487 – 0,979]; $p = 0,0378$). Unter 20 mg Tafamidis-Meglumin wurde ein Trend zur Verbesserung gegenüber Placebo gesehen (präspezifiziertes proportionales Cox-Regressionsmodell [95 % KI]: 0,715 [0,450 – 1,137]; $p = 0,1564$).
- ▶ Die Häufigkeit **kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen** war unter 80 mg Tafamidis-Meglumin und 20 mg signifikant niedriger als unter Placebo. Bei beiden Tafamidis-Meglumin-Dosierungen zeigte sich ein Trend zugunsten einer reduzierten kardiovaskulär bedingten Mortalität im Vergleich zu Placebo (präspezifiziertes proportionales Cox-Regressionsmodell [95 % KI]: 0,690 [0,470 – 1,012]; $p = 0,0579$ für 80 mg Tafamidis-Meglumin und 0,678 [0,404 – 1,139]; $p = 0,1421$ für 20 mg Tafamidis-Meglumin).
- ▶ 80 mg Tafamidis-Meglumin und 20 mg reduzierten gegenüber Placebo die Abnahme der **Funktionsfähigkeit** gemessen mit dem 6MGT zu Monat 30 (LS mean [SE] Meter, 75,77 [10,08] und 75,57 [13,71]; $p < 0,0001$ für beide), die Wirkung wurde ab Monat 6 beobachtet.
- ▶ Ebenso reduzierten 80 mg Tafamidis-Meglumin und 20 mg die Abnahme der **Lebensqualität** gemessen mit dem KCCQ-OS im Vergleich zu Placebo zu Monat 30 (LS mean [SE], 13,48 [2,20] und 13,99 [2,96]; $p < 0,0001$ für beide). Die Wirkung wurde ab Monat 6 unter 80 mg Tafamidis-Meglumin und ab Monat 12 unter 20 mg beobachtet.
- ▶ Der Anstieg bei LS mean [SE]-Werten von **NT-proBNP** vom Ausgangswert bis Monat 30 wurde unter 80 mg Tafamidis-Meglumin im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert ($-2587,54$ [570,25]; $p < 0,0001$)

Abkürzungen:

ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; 6MGT: 6-Minuten-Gehtest; LS: least squares; LTE: Verlängerungsstudie; SE: standard error; KI: Konfidenzintervall; KCCQ-OS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln; Wirkstoff: Tafamidis; **Zusammensetzung**: Wirkstoff: 1 Weichkapsel enth. 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin (entsprechend 12,2 mg Tafamidis). **Sonst. Bestandteile**: Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Titandioxid (E 171), gereinigtes Wasser; Kapselinhalt: Macrogol 400 (E 1521), Sorbitanoleat (E 494), Polysorbat 80 (E 433); Drucktinte (Opacode purpur): Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Carmin (E 120), Brillantblau FCF (E 133), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete**: Behandl. d. Transthyretin-Amyloidose b. erw. Pat. m. symptomat. Polyneuropathie im Stadium 1, um d. Einschränkung d. periph. neurop. Funktionsfähigk. zu verzögern. **Gegenanzeigen**: Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen**: Sehr häufig: Harnwegsinfekt, Vaginalinfekt; Diarrhoe, Oberbauchschm. **Warnhinweise**: Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus**: Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer**: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Repräsentant in Deutschland**: PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand**: Oktober 2020.

b-0v9vym-wk-20

Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln; Wirkstoff: Tafamidis; **Zusammensetzung**: Wirkstoff: 1 Weichkapsel enth. 61 mg mikronisiertes Tafamidis. **Sonst. Bestandteile**: Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(III)-oxid (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), gereinigtes Wasser; Kapselinhalt: Macrogol 400 (E 1521), Polysorbat 20 (E 432), Povidon (K 90), Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321); Drucktinte (Opacode weiß): Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Titandioxid (E 171), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete**: Behandl. d. Wildtyp- od. hereditären Transthyretin-Amyloidose b. Erw. m. Kardiomyopathie (ATTR-CM). **Gegenanzeigen**: Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen**: D. folgenden unerwünschten Ereign. wurden im Vergleich zu Placebo häufiger b. Pat., d. m. 80 mg Tafamidis-Meglumin behandelt wurden, berichtet: Flatulenz (8 Pat. [4,5 %] gegenüber 3 Pat. [1,7 %]) u. Anstieg im Leberfunktionstest (6 Pat. [3,4 %] gegenüber 2 Pat. [1,1 %]). E. kausaler Zusammenhang wurde nicht festgestellt. **Warnhinweise**: Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus**: Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer**: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Repräsentant in Deutschland**: PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand**: Oktober 2020.

b-0v9vym-wk-61