

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Aktuelles: Acoramidis
(Beyontra®): Kardiale
Transthyretin-Amyloidose – aktuelle
Daten zu Acoramidis**

Leitner H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2025; 32

(7-8), 183-186

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Acoramidis (Beyonttra®): Kardiiale Transthyretin-Amyloidose – aktuelle Daten zu Acoramidis

H. Leitner

Die Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie ist eine immer häufiger diagnostizierte Ursache von Herzinsuffizienz. Acoramidis ist ein neuer, hoch affiner Stabilisator des körpereigenen Proteins Transthyretin (TTR), der den Zerfall des Transthyretin-Tetramers in Monomere und somit deren Fehlaggeration verhindert. Die falsch gefalteten Monomere lagern sich als Amyloid-Fibrillen unter anderem im Myokard ein und führen so zur Transthyretin-Kardiomyopathie (ATTR-CM).

In der Phase-III-Studie ATTRIBUTE-CM konnte gezeigt werden, dass Acoramidis den kombinierten Endpunkt allgemeines Überleben (ACM, All Cause Mortality), die kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungsrate (CVH) sowie die Veränderung der Biomarker Troponin und NT-proBNP vom Basiswert gegenüber Placebo statistisch signifikant verbessert [1].

Bei der Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) kommt es zum Zerfall von Transthyretin- (TTR-) Tetrameren zu instabilen Monomeren, die sich in weiterer Folge als Amyloid-Fibrillen im Myokard ablagern [2, 3]. Patienten mit ATTR-CM

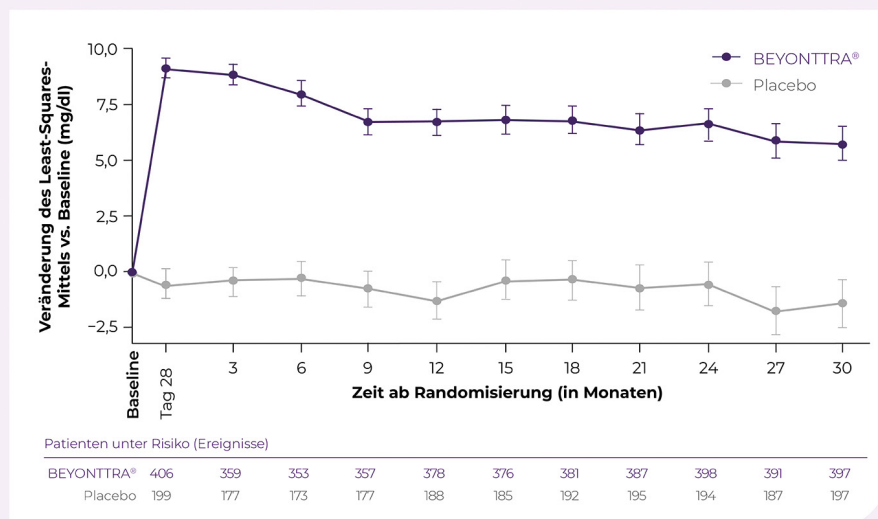
zeigen eine progrediente Symptomatik einer restriktiven Kardiomyopathie mit Verschlechterung der funktionalen Kapazität, eingeschränkter Lebensqualität sowie erhöhtem Risiko, frühzeitig zu versterben [2–4]. Dabei korrelieren erniedrigte TTR-Spiegel im Serum mit

dem Risiko für eine Herzinsuffizienz [5]. Die Stabilisierung des TTR-Tetramers ist daher eine naheliegende Strategie, um die Bildung missgefalteter TTR-Monomere und damit deren Ablagerung als Amyloidfibrillen im Myokard zu reduzieren [6].

Der Zusammenhang zwischen TTR-Spiegel im Serum und Mortalität konnte in einer Studie gezeigt werden: Patienten mit einem funktionalen Serum-TTR-Spiegel unter 18 mg/dl wiesen im Vergleich zu jenen, die einen TTR-Spiegel über dieser Schwelle hatten, ein doppelt so hohes Risiko zu versterben auf [7]. Eine andere Studie ergab darüber hinaus, dass pro 5 mg/dl höherem Serum-TTR das Mortalitätsrisiko um 31 % gesenkt wurde [8]. Daraus kann geschlossen werden, dass der

BEYONTTRA®: Schneller und anhaltender Anstieg der TTR-Serumspiegel

Veränderung der TTR-Serumspiegel vs. Baseline bis Monat 30 (mittl)*1,2



LS mean difference: 7.01 mg (95% CI: 5.79–8.40)
p<0.001

Höhere TTR-Serumspiegel sind mit einer **Reduktion kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung und Mortalität** assoziiert^{3,4}

* Sekundärer Endpunkt. Beobachtete Messungen ohne jegliche Imputation. Bei vorzeitigem Studienabbruch aus jeglichem Grund, einschließlich Tod, wurde keine Anpassung vorgenommen.

CVH: kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen; CVM: kardiovaskulär bedingte Mortalität; mittl: modifizierte Intent to Treat; TTR: Transthyretin.

1. Gilmore JD, et al. Präsentiert auf European Society of Cardiology Congress; August 25–29, 2023; Amsterdam, Niederlande; 2. Maurer MS, et al. Präsentiert auf International Symposium on Amyloidosis (ISA), Mai 26–30, 2024; Rochester, MN, USA; 3. Cheng R, et al. Präsentiert auf International Symposium on Amyloidosis (ISA), Mai 26–30, 2024; Rochester, MN, USA; 4. Ambardekar A, et al. Präsentiert auf International Symposium on Amyloidosis (ISA), Mai 26–30, 2024; Rochester, MN, USA.

Abbildung 1: Effekt von Acoramidis auf den Serum-TTR-Spiegel (© Bayer)

Quelle: Kardiiale Transthyretin-Amyloidose – Daten zu Acoramidis in ATTRIBUTE-CM. Bayer Advisory Board Meeting, Wien, 30. Jänner 2025

TTR-Spiegel im Serum ein nützlicher prognostischer Marker und Prädiktor einer ATTR-CM ist [7] und sich auch für das Monitoring der Therapieantwort eignen könnte [9].

■ Hoher Grad an Stabilisierung wirkt sich auch auf klinische Ergebnisse aus

Eine seltene Variante (T119M) des Gens, das für TTR codiert, sorgt dafür, dass die Stabilität der tetrameren Struktur gegenüber jener des TTR-Wildtyps erhöht ist [10]. Die T119M-Variante reduziert in der Gesamtbevölkerung auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und verbessert die Überlebensraten [10–12]. Acoramidis ist ein neuer TTR-Stabilisator, der die Wirkung der T119M-Mutation nachahmt [13]. Aufgrund seines Designs ist Acoramidis in der Lage, sowohl beim Wildtyp (altersbedingte Form) als auch bei sämtlichen anderen getesteten (genetisch bedingten) Varianten das TTR nahezu vollständig (zu über 90 %) zu stabilisieren [1, 12, 14–17]. Acoramidis zeigt eine hohe spezifische Bindungs-Affinität an der T4-Bindungsstelle des Transthyretins, die für die Stabilität des Tetramers verantwortlich ist. Acora-

midis konnte eine beinahe vollständige TTR-Stabilisierung in vitro von $95,4 \pm 4,4$ % zeigen [13].

Weiters konnte auch in der zulassungsrelevanten ATTRibute-CM-Studie gezeigt werden, dass die Serum-TTR-Spiegel von Patienten mit ATTR-CM, die bei diesen in der Regel im niedrigen Normbereich oder darunter liegen, in der Acoramidis-Gruppe durchgehend höher waren als im Placebo-Arm (Abb. 1) [1].

■ Klinische Daten

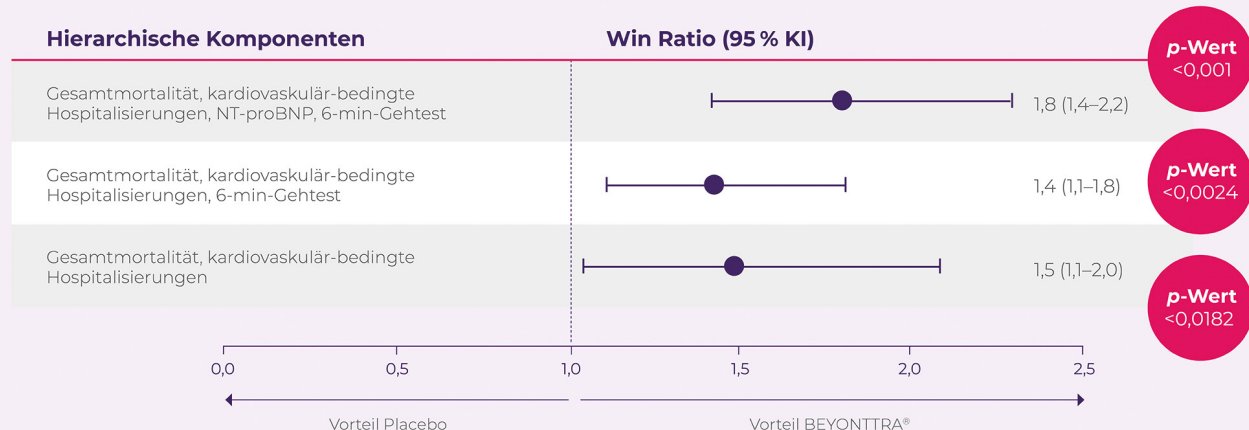
Bei ATTRibute-CM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die zur Zulassung von Acoramidis bei Patienten mit ATTR-CM durch FDA und EMA geführt hat [1]. Insgesamt wurden 632 Patienten mit ATTR-CM eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 in die Acoramidis-Gruppe bzw. den Placebo-Arm randomisiert. Die Studienmedikation bestand aus Acoramidis 800 mg oder entsprechendem Placebo zweimal täglich. Nach 12 Monaten war die zusätzliche Einnahme von Tafamidis im Verum- und Placebo-Arm erlaubt.

Einschlusskriterien waren die Diagnose von ATTR-CM, NYHA-Klasse I–III, ATTR-positive Biopsie oder 99mT-Scan sowie Ausschluss einer Leichtketten-Amyloidose, die ebenfalls zur Kardiomyopathie führen kann, aber eine andere Pathogenese hat.

Die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer in ATTRibute-CM waren zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar und zeigten einen mit der realen Patientenpopulation korrelierenden Anteil an Wildtyp/altersbedingter ATTR von 90 % (90,3 % Acoramidis; 90,5 % Placebo). Die restlichen Patienten hatten die vererbte hereditäre Form, wobei alle Mutationen eingeschlossen werden durften. Das Durchschnittsalter lag bei 77 Jahren und es wurden zu 90 % Männer eingeschlossen. Die NT-proBNP-Werte mussten über 300 pg/ml liegen und waren mit Werten zwischen 1.000 und 4.000 pg/ml stark erhöht. Die meisten Patienten – rund 80 % – hatten Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen I oder II und die durchschnittliche Distanz im 6MWD (6-min.-Gehtest) bei Baseline lag bei 360 m. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz der Stufe 4 durften eingeschlossen werden (eGFR < 30 ml/

Messbarer Effekt: Signifikanter Nutzen für Patienten mit BEYONTTRA®

ATTRibute-CM erreichte den primären hierarchisch zusammengesetzten Endpunkt



In der primären Analyse (n = 611) war **BEYONTTRA®** Placebo überlegen ($p < 0,001$), mit einer **Win Ratio von 1,8** (95 % KI, 1,4–2,2)

Adapt. n. Gillmore JD, et al. 2024.

Abbildung 2: Primärer Endpunkt in ATTRibute-CM: Signifikante Vorteile für Acoramidis (© Bayer)

min/1,73m²), wurden von der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes jedoch ausgeschlossen, aber in die Sicherheitsanalyse inkludiert.

Der primäre Endpunkt setzte sich aus 2 Teilen zusammen: Part A erfasste nach 12 Monaten eine Analyse in Bezug auf die Veränderung der 6MWD im Vergleich zur Baseline. Part B evaluierte nach 30 Monaten in einer hierarchischen Analyse nach Finkelstein-Schoenfeld den zusammengesetzten Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache (ACM, All Cause Mortality), kumulativer Häufigkeit von kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen (CVH), Veränderungen der NT-proBNP-Spiegel vom Ausgangswert sowie Veränderungen im 6MWD vom Ausgangswert.

Sekundäre Endpunkte in Monat 30 umfassten unter anderem die Veränderung der Lebensqualität, gemessen mittels KCCQ-OS, und des Serum-TTR-Spiegels vom Ausgangswert.

■ Signifikante Vorteile versus Placebo

Die 4-stufige hierarchische Analyse des primären Endpunktes (ACM, CVH,

NT-proBNP und 6MWD) zeigte mit einer Win-Ratio von 1,8 einen statistisch signifikanten Vorteil für die Acoramidis-Gruppe (Abb. 2). Insgesamt wurde für Acoramidis im Vergleich zu Placebo ein Gewinn von 63,7 % errechnet. 58 % der Acoramidis-/Placebo-Patienten-Paare waren in den ersten beiden Endpunkten eindeutig für eine Gruppe aufgelöst. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion für kardiovaskulär bedingte Todesfälle (CVM) von 30 %.

Die Häufigkeit von kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen (CVH) war unter Acoramidis um 50 %, verglichen mit Placebo, reduziert. Die „Number needed to treat“ (NNT), um eine kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung (CVH) pro Jahr zu vermeiden, betrug 5. Im kombinierten Endpunkt ACM oder CVH war bereits nach 3 Monaten ein Trend zur verlängerten Zeit bis zu einem ersten Ereignis zugunsten von Acoramidis sichtbar. Über die Studiendauer von 30 Monaten lag der Wert in der Acoramidis-Gruppe um 36 % ($p = 0,0008$) niedriger als im Placebo-Arm [18]. Mit einer durchschnittlichen Überlebensrate von 81 % in der Acoramidis-Gruppe (vs. 74 % bei Placebo) zeigten die Patienten

eine ähnliche 30-monatige Überlebensrate wie 85 % der Normalbevölkerung, gemäß Auszug der U.S. Social Security Administration [1].

Die Serum-TTR-Spiegel stiegen in der Acoramidis-Gruppe innerhalb von 28 Tagen an und blieben über die gesamte Studiendauer auf einem stabilen Niveau [1, 14].

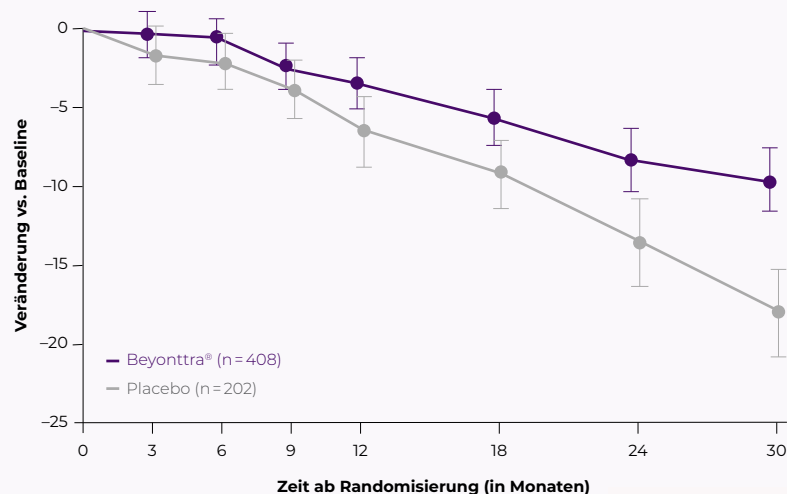
Die Sicherheitsdaten waren in beiden Gruppen vergleichbar. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs, serious adverse events) traten bei 54,6 % der Studienteilnehmer im Acoramidis-Arm und bei 64,9 % in der Placebo-Gruppe auf [19]. Die Rate an Studienabbrüchen aufgrund von SAEs betrug unter Placebo 7,1 % und unter Acoramidis 5 % [1].

■ Open Label Extension (OLE)

Um die Langzeiteffekte bezogen auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Acoramidis zu ermitteln, wurde an die ATTRibute-CM-Studie eine offene Verlängerung angeschlossen (OLE, Open Label Extension). Diese läuft insgesamt 60 Monate und derzeit liegen Daten aus einer Zwischenauswertung zum Mo-

Verbesserte Lebensqualität für Ihre ATTR-CM-Patienten

Veränderung des KCCQ-OS von Baseline bis Monat 30 (mITT)*1



Adapt. n. Gillmore JD, et al. 2024.†

† Post-hoc-Analyse.

Beyontra® verbesserte den KCCQ-OS gegenüber Baseline bis Monat 30 bei†2

31%

der Patienten vs. 18% unter Placebo
 $p = 0,0005$

Abbildung 3: Bessere Lebensqualität unter Acoramidis (© Bayer)

nat 42 vor [20]. 89 % der Patienten aus der randomisierten Studie entschlossen sich zur Teilnahme. Patienten aus der ursprünglichen Acoramidis-Gruppe behielten die Medikation bei und Studienteilnehmer aus dem Placebo-Arm wechselten auf zweimal täglich 800 mg Acoramidis.

Hier zeigte sich in Monat 42 eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität jeglicher Ursache (ACM, RRR 33,7 %, HR 0,64, $p = 0,006$) sowie eine verlängerte Zeit bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung (CVH, RRR 41 %, HR 0,53, $p < 0,001$) in dem Arm, der durchgehend Acoramidis erhalten hat [20]. Die Auswertung der Sicherheitsdaten zeigte, dass Acoramidis generell gut verträglich ist.

■ Strukturelle Benefits: Cardiac Remodelling

Eingebettet in die randomisierte ATTRIBUTE-CM-Studie war eine Substudie ($n = 41$ Acoramidis, $n = 11$ Placebo), in der die Struktur und Funktion des Myokards mittels kardialer Magnetresonanz-Untersuchung (CMR) mit extrazellulärem Volumen- (ECV-) Mapping ermittelt wurde [21]. Es zeigte sich unter Acoramidis im Vergleich zu Placebo ein Trend hinsichtlich der Verbesserung bzw. Stabilisierung von strukturellen und funktionellen CMR-Parametern des linken Ventrikels. Auch die Parameter der rechtsventrikulären systolischen Funktion konnten durch Acoramidis stabilisiert oder verbessert werden.

Bei 26 von 41 Patienten der Acoramidis-Gruppe und 5 von 11 Patienten im Placebo-Arm wurde nach 30 Monaten ein erneuter Scan durchgeführt. Nach 30 Monaten zeigte sich bei 12,5 % der Studienteilnehmer (26 von 41 Acoramidis) in der Acoramidis-Gruppe ein Amyloid-Rückgang (definiert als eine Reduktion der ECV von ≥ 5 %), der in der Placebo-Gruppe nicht zu beobachten war [21].

Diese Ergebnisse könnten laut Studienautoren Hinweise darauf sein, dass unter Therapie mit Acoramidis ein kardiales Remodelling und somit funktionelle Erholung möglich ist [21].

■ Höhere Lebensqualität als unter Placebo

Die Auswertung der sekundären Endpunkte von ATTRIBUTE-CM und deren OLE-Daten zeigte auch bezüglich der Lebensqualität der Studienteilnehmer Vorteile für Acoramidis. Diese war nach 30 Monaten – gemessen am KCCQ-OS – im Acoramidis-Arm signifikant besser als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$) (Abb. 3) [1]. Dieser Effekt von Acoramidis auf die Lebensqualität blieb auch in der OLE-Phase der ATTRIBUTE-CM-Studie erhalten. Bei Studienteilnehmern, die während der gesamten 42 Monate mit Acoramidis behandelt worden waren, betrug die Veränderung im KCCQ-OS lediglich -4,0 Punkte, während sie bei Patienten, die erst nach 30 Monaten Acoramidis erhalten hatten, bei -15 lag.

■ Fazit

Sowohl die Daten aus ATTRIBUTE-CM als auch aus der OLE-Studie legen nahe, dass Acoramidis in der Lage ist, bei Patienten mit ATTR-CM durchgehend günstige Behandlungseffekte auf sämtliche Komponenten des kombinierten Endpunktes zu zeigen, sowie die Gesamtmortalität auf lange Sicht zu reduzieren [1, 19]. Die Gesamtheit dieser Daten spricht für das Potenzial von Acoramidis in der Behandlung von Patienten mit ATTR-CM.

Literatur:

1. Gillmore JD et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024; 390: 132–42.
2. Rapezzi C et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 398–408.
3. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126: 1286–300.
4. Lane T et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019; 140: 16–26.

5. Greve AM et al. Association of low plasma transthyretin concentration with risk of heart failure in the general population. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 258–66.
6. Ruberg FL et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2872–91.
7. Hanson JLS et al. Use of serum transthyretin as a prognostic indicator and predictor of outcome in cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004000.
8. Maurer M, et al. Early increase in serum transthyretin level is an independent predictor of improved survival in ATTR cardiomyopathy: insights from Acoramidis phase-3 study ATTRIBUTE-CM. Presented at: International Symposium on Amyloidosis 2024; 26–30 May 2024; Rochester, MN. Poster #2024-ISA-B-295.
9. Castiglione V et al. Use of biomarkers to diagnose and manage cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 217–30.
10. Hammarström P et al. Sequence-dependent denaturation energetics: a major determinant in amyloid disease diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99 (Suppl 4): 16427–32.
11. Hornstrup LS et al. Genetic stabilization of transthyretin, cerebrovascular disease, and life expectancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1441–7.
12. Penchala SC et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 9992–7.
13. Miller M et al. Enthalpy-driven stabilization of transthyretin by AG10 mimics a naturally occurring genetic variant that protects from transthyretin amyloidosis. *Med Chem* 2018; 61: 7862–76.
14. Judge DP et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 285–95.
15. Wong PW et al. Differential ex vivo stabilization of transthyretin by AG10 and tafamidis in samples from patients with moderately or severely destabilizing mutations. *Circulation* 2019; 140: A13964 (abstract).
16. Ji AX et al. Differential transthyretin binding, kinetic stability, and additive ex vivo stabilization by AG10 compared to tafamidis. *Circulation* 2019; 140: A13847 (abstract).
17. Fox JC et al. First-in-human study of AG10, a novel, oral, specific, selective, and potent transthyretin stabilizer for the treatment of transthyretin amyloidosis: a phase 1 safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study in healthy adult volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020; 9: 115–29.
18. Judge DP, et al. Acoramidis improves clinical outcomes in transthyretin amyloid cardiomyopathy patients. Presented at: 2023 American Heart Association Scientific Sessions; November 10–13, 2023; Philadelphia, PA.
19. Gillmore JD et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024; 390: 132–42 Supplementary Appendix.
20. Judge DP et al. Long-term efficacy and safety of acoramidis in ATTR-CM: initial report from the open-label extension of the ATTRIBUTE-CM trial. *Circulation* 2025; 151: 601–11.
21. Razvi Y et al. Effect of acoramidis on myocardial structure and function in transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from the ATTRIBUTE-CM Cardiac Magnetic Resonance (CMR) substudy. *Circ Heart Fail* 2024; 17: e012135.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung