



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

Současná a budoucí farmakoterapie u hypertrofické kardiomyopatie

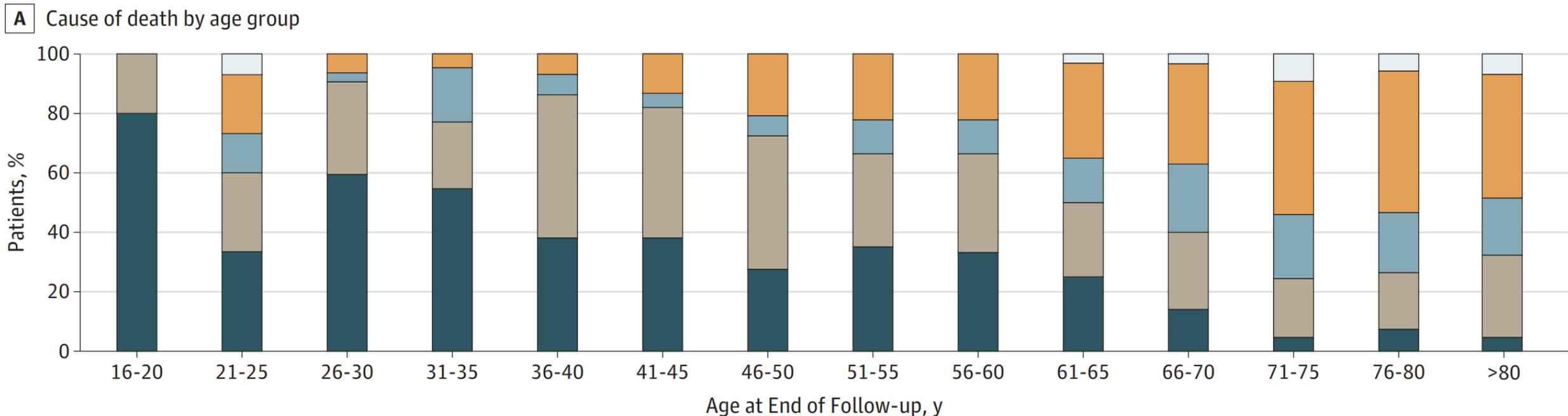
Aleš Linhart



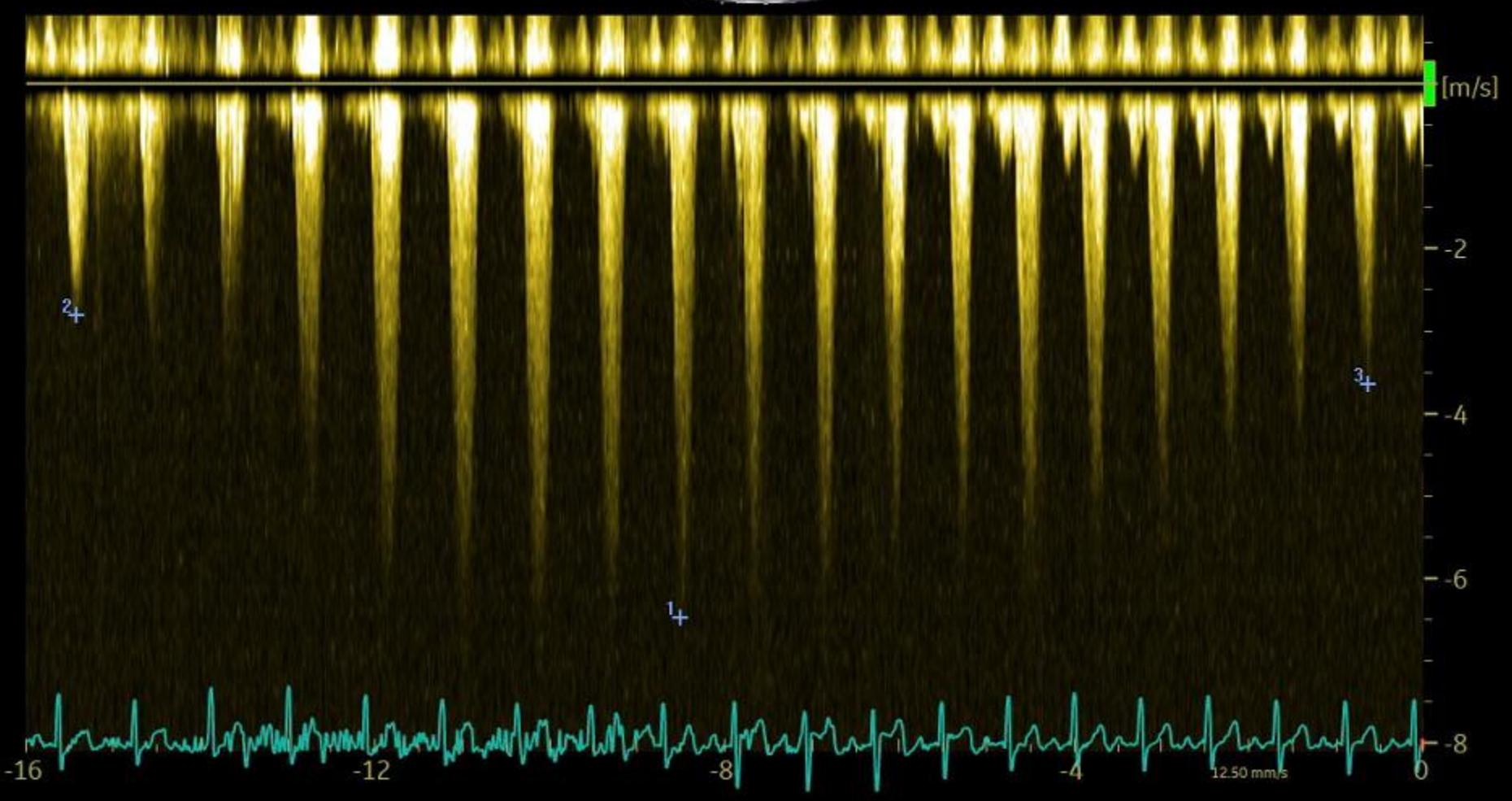
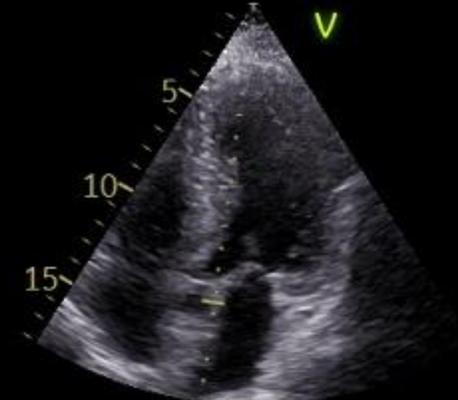
KOMPLEXNÍ
**KARDIO
VASKULÁRNÍ**
CENTRUM
VFN Praha

Příčina smrti podle věkových skupin

- 4893 pacientů s HCM, 3126 (63,9 %) mužů,
- věk při prezentaci byl 49,2 (16,4) let
- LVOT gradient > 30 mmHg 1372/4238 (32.4)

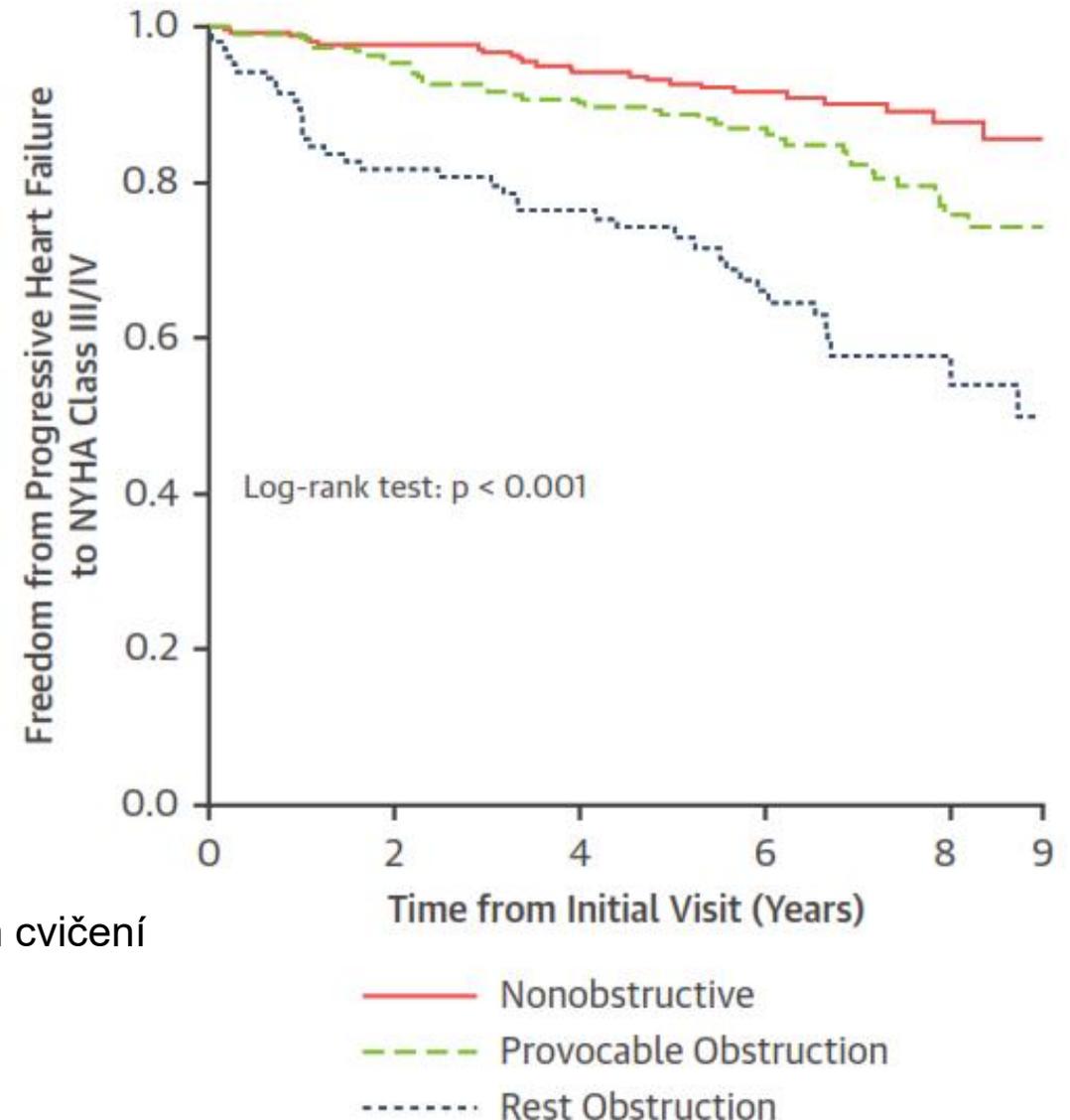
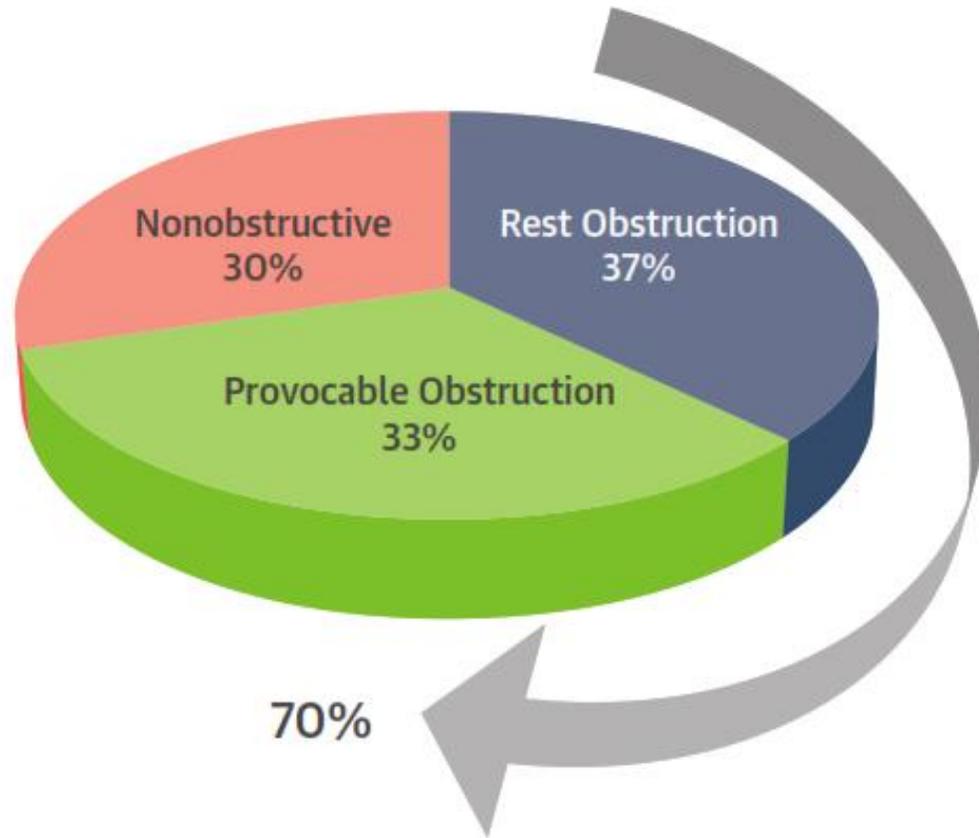


+		
3	v	3.65 m/s
	p	53.33 mmHg
2	v	2.81 m/s
	p	31.65 mmHg
1	v	6.49 m/s
	p	168.38 mmHg



78
HR

Význam gradientu LVOT u HKMP



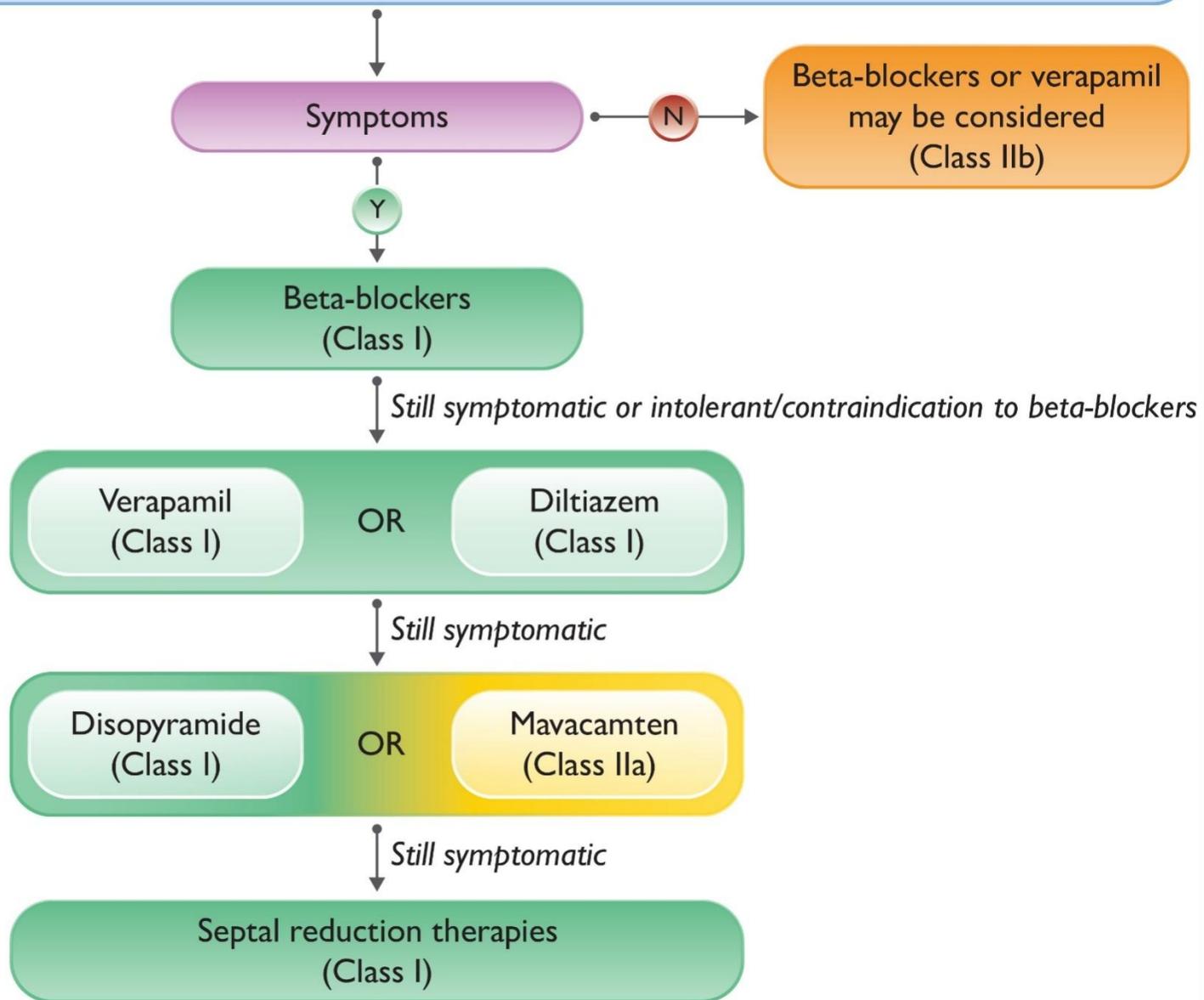
320 po sobě jdoucích pacientů s HCM (věk, 47 ± 17 let), měření gradientu LVOT v klidu, s Valsalvovým manévrem a s echem cvičení 119 mělo klidové gradienty ≥ 50 mm Hg a nebylo cvičeno.

Maron MS, Circulation 2006;114:2232–9.

Maron MS, J Am Coll Cardiol 2016;67:1399–409.

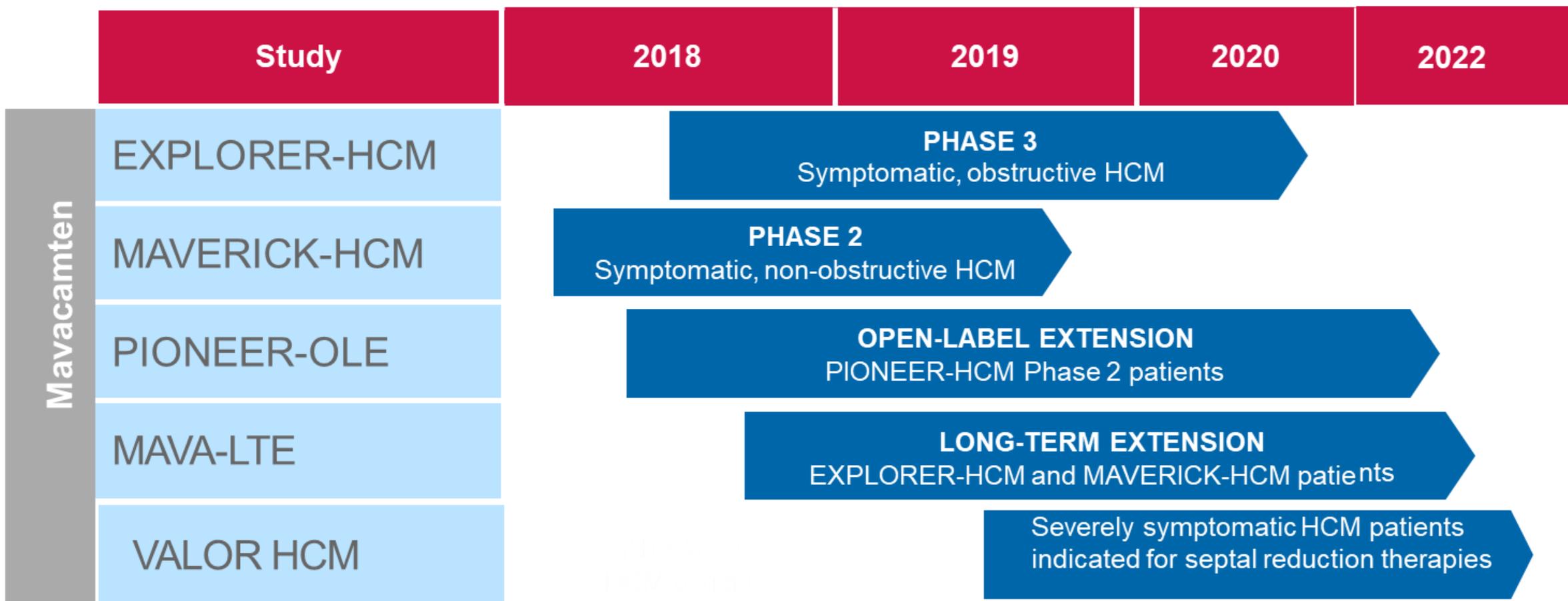
Rowin, E.J. et al. J Am Coll Cardiol Img. 2017;10:1374–86.

Resting/provocable LVOTO ≥ 50 mmHg



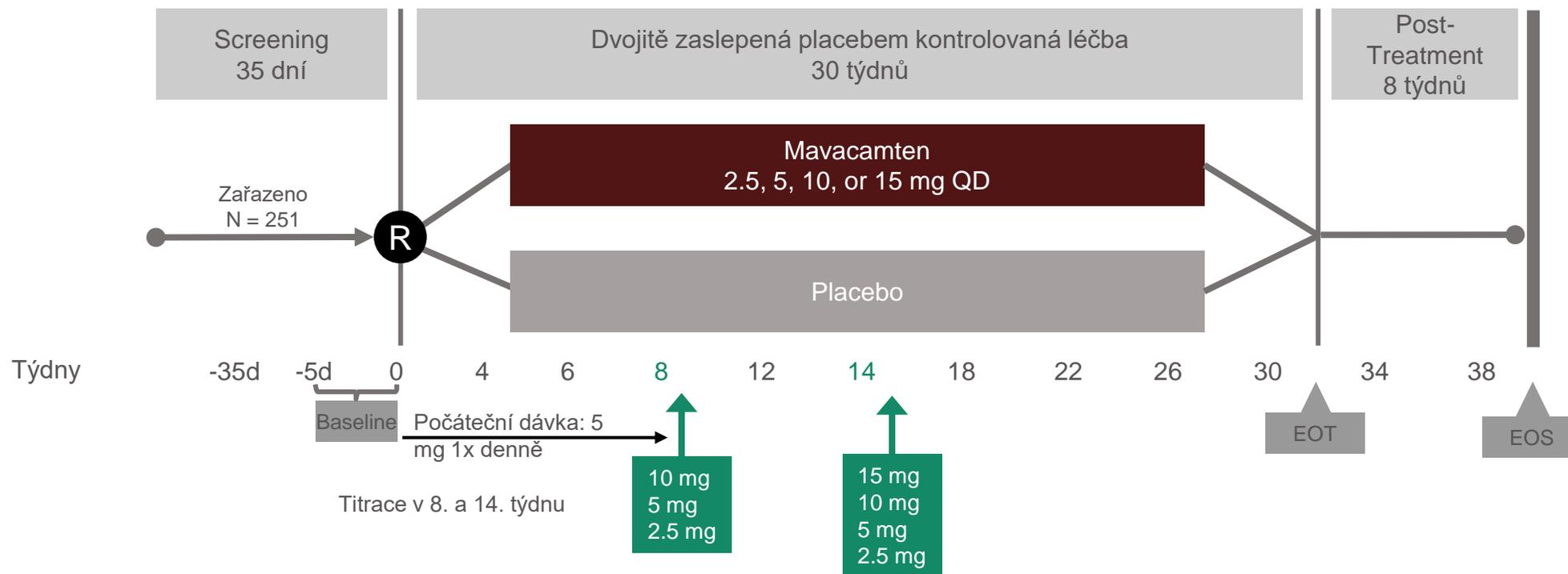
MAVACAMTEN

Klinický program Mavacamten



EXPLORER-HCM: Design studie¹⁻³

Pacienti s gradientem LVOT ≥ 50 mmHg a symptomy NYHA třídy II až III byli randomizováni v poměru 1:1 do ramene s přípravkem Mavacamten jednou denně (s počáteční dávkou 5 mg následovanou titrací dávky) nebo placebem podávaným po dobu 30 týdnů



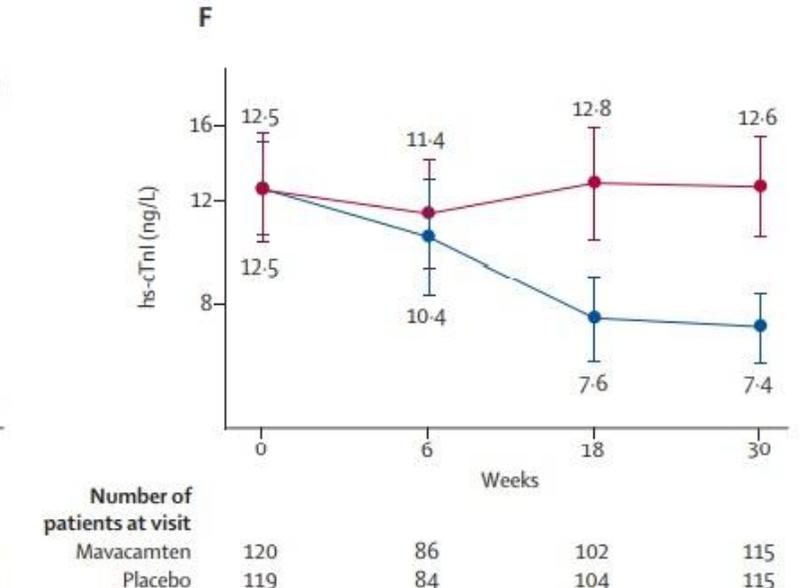
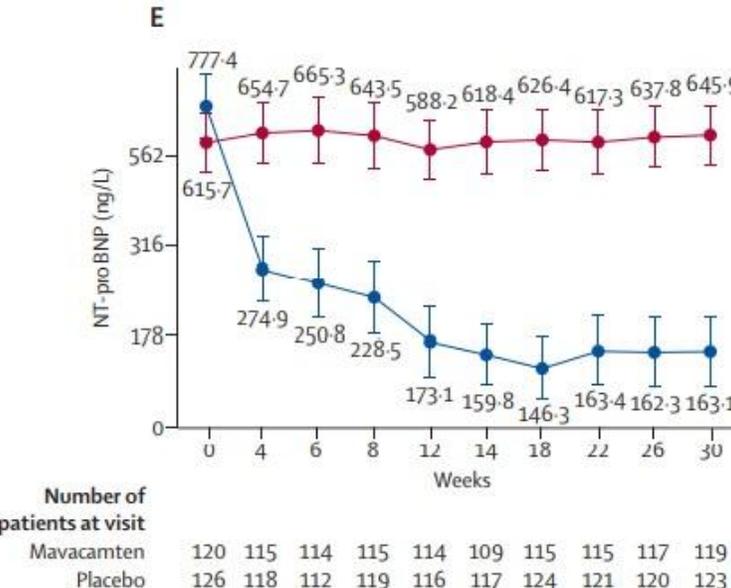
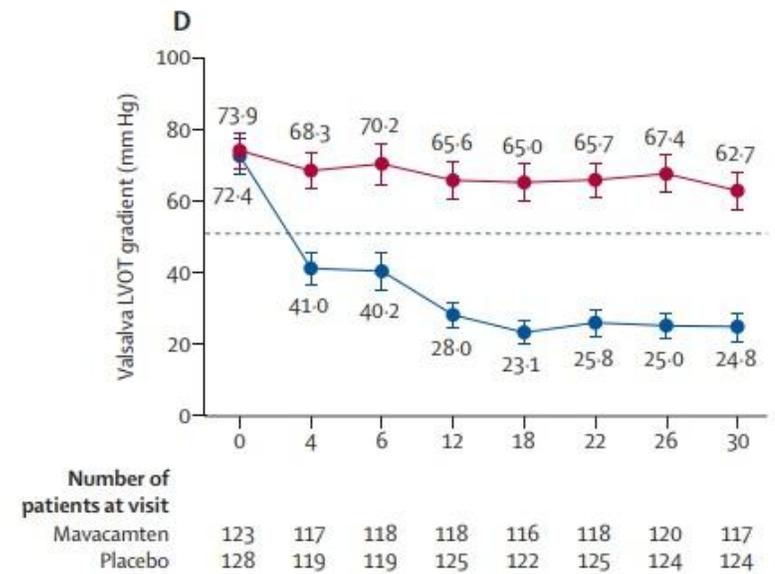
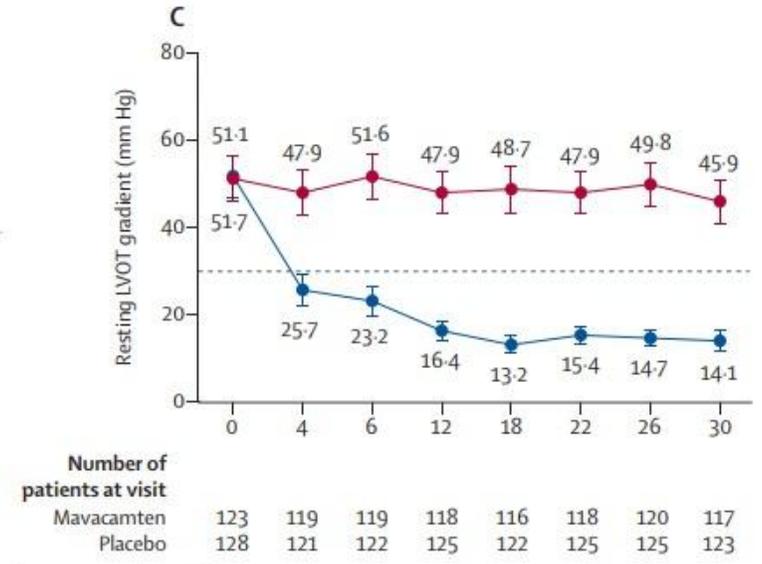
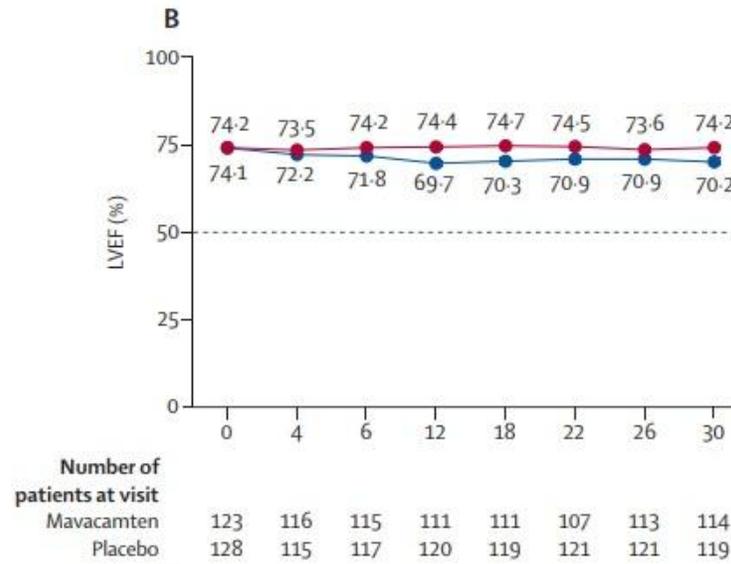
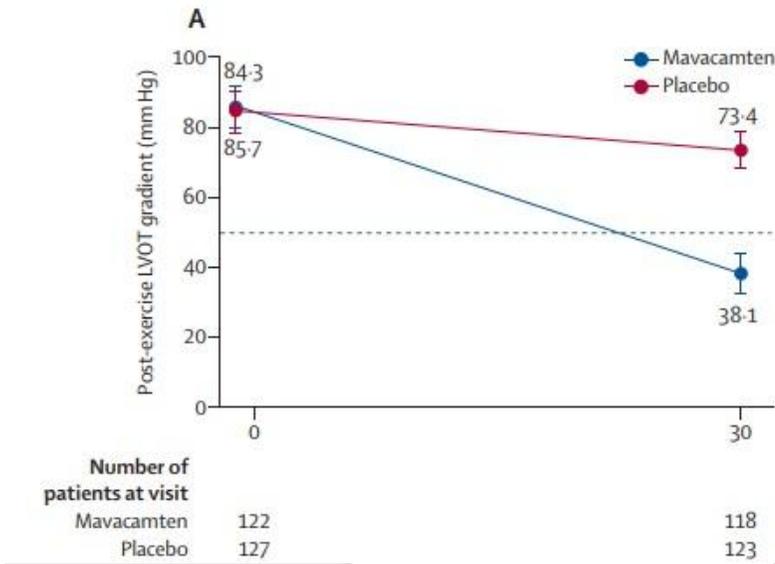
Kritéria pro dočasné vysazení léčby: LVEF < 50 %, plazmatická koncentrace léku > 1000 ng/ml, nadměrné prodloužení QT intervalu

D, day; EOS, end of study; EOT, end of treatment; LVEF; left ventricular ejection fraction; LVOT, left ventricular outflow tract; NYHA, New York Heart Association; QD, once daily; QTcF, Fridericia-corrected QT interval.

1. Ho CY et al. *Circ Heart Fail.* 2020;13. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006853. 2. Olivotto I et al. *Lancet.* 2020;396:759–769. 3. CAMZYOS [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company. Figure adapted from Ho CY et al. *Circ Heart Fail.* 2020;13. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006853.

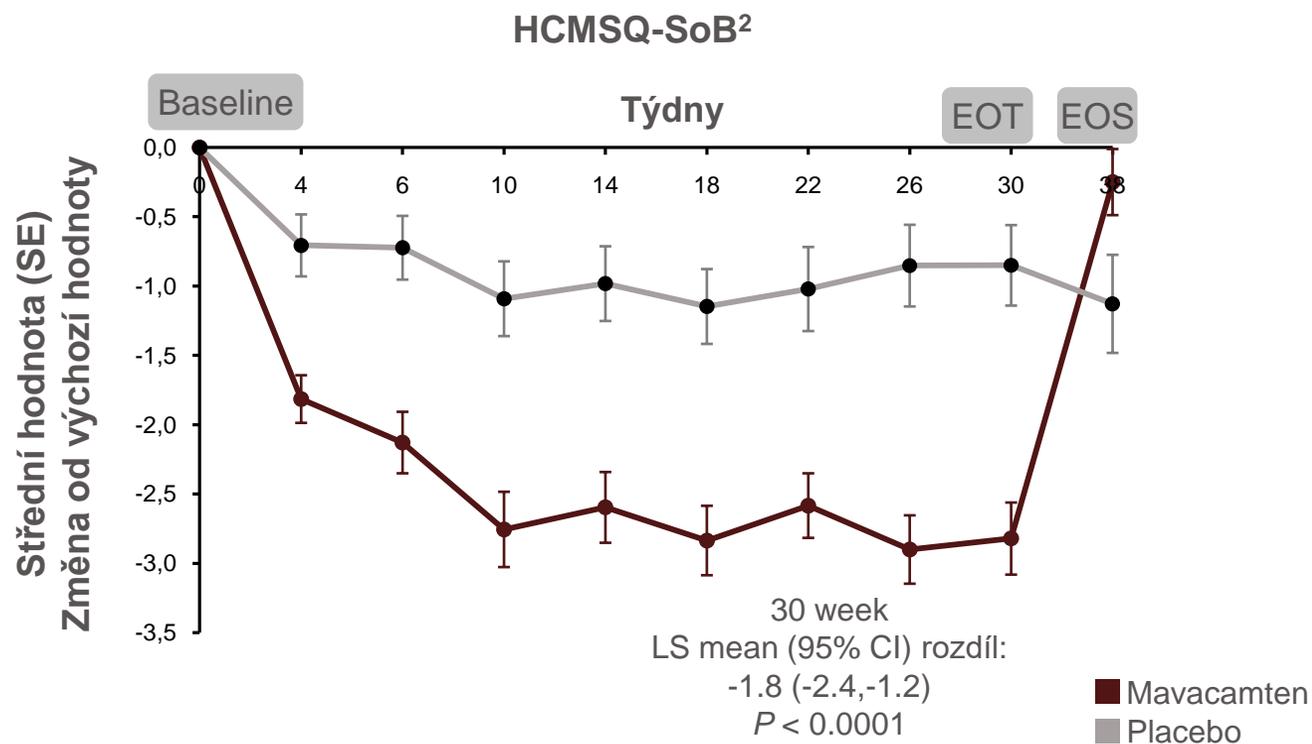
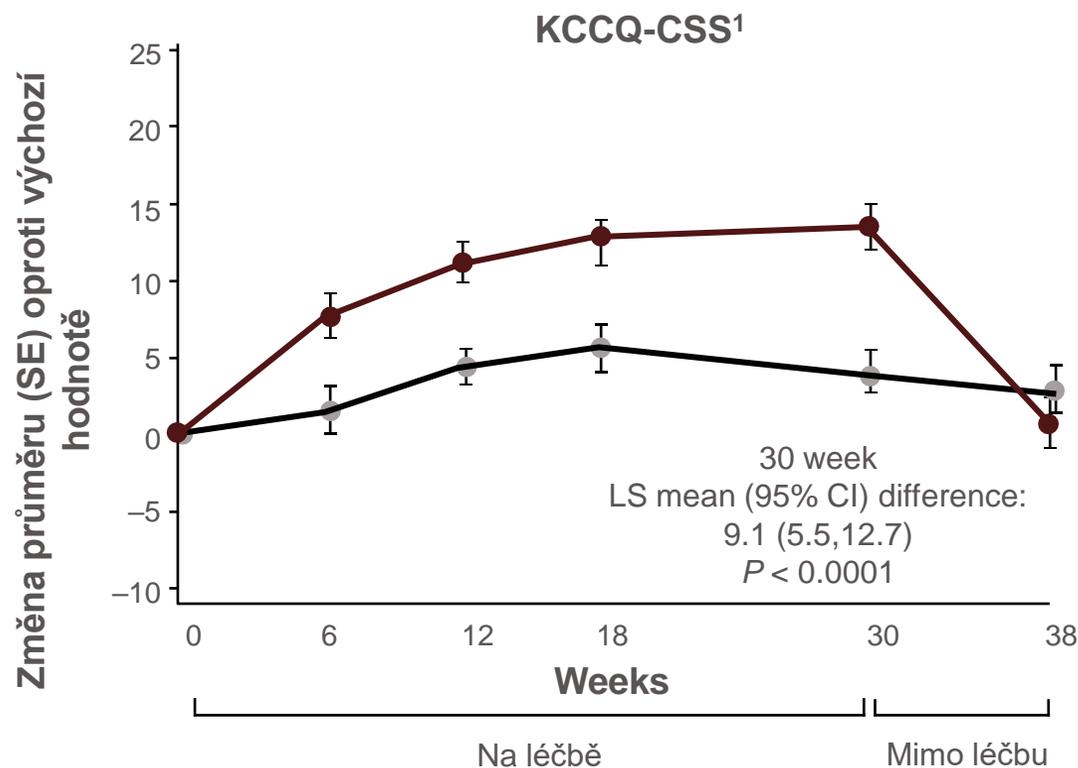
Mavacamten u HOCM (EXPLORER-HCM): randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3

Olivetto I et al. Lancet 2020;396,759-769



EXPLORER-HCM

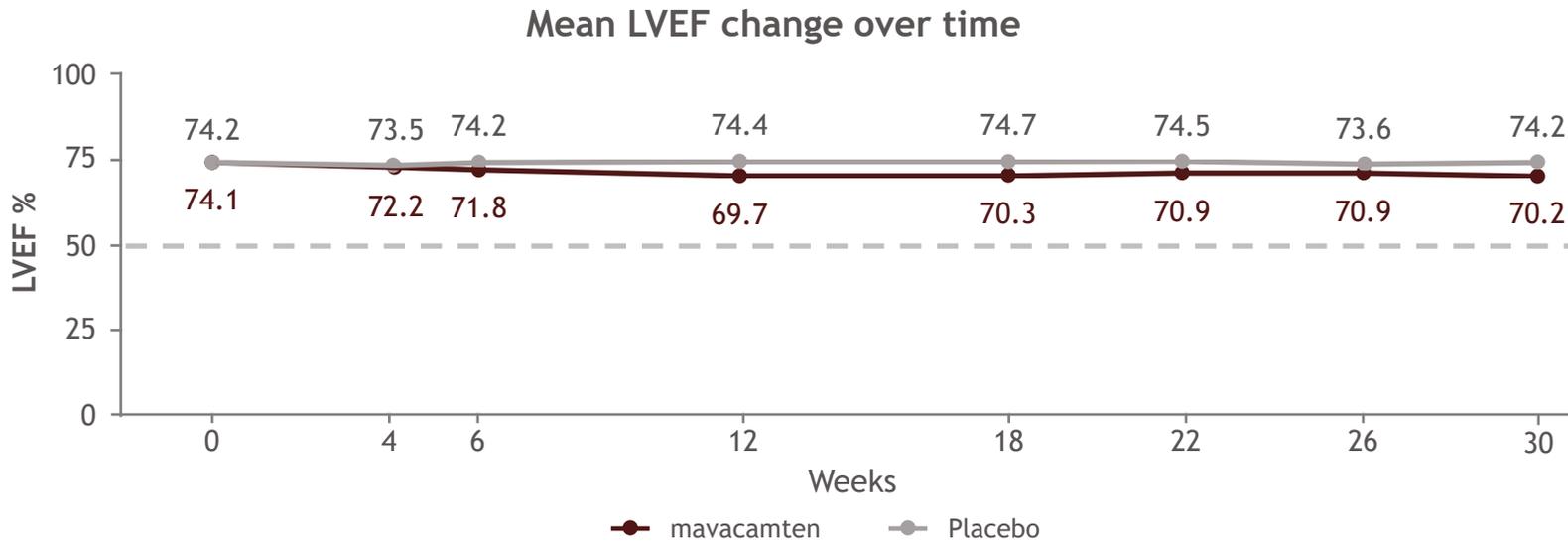
Sekundární cíl: pacientem udávané symptomy (PROs - kvalita života)¹⁻³



Skóre KCCQ-CSS (pozitivní změna je zlepšení) i HCMSQ-SoB (negativní změna je zlepšení) se při léčbě přípravkem Mavacamten zlepšilo ve srovnání se skupinou s placebem.³

- EOS, end of study; EOT, end of treatment; HCMSQ-SoB, HCM Questionnaire Shortness-of-Breath; KCCQ-CSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score; LS, least squares.
- 1. Spertus JA et al. *Lancet*. 2021;397:2467–2475 2. Naidu SS et al. Poster presentation at the ESC–HF 2021 World Congress on Acute Heart Failure; June 29–July 1, 2021; Poster 60612 3. Olivetto I et al. *Lancet*. 2020;396(10253):759–769. Graphs adapted from Spertus JA et al. *Lancet*. 2021;397:2467–2475.

EXPLORER-HCM: LVEF změny v čase^{1,2}



Number of patients at visit

mavacamten	123	116	115	111	111	107	113	114
placebo	128	115	117	120	119	121	121	119

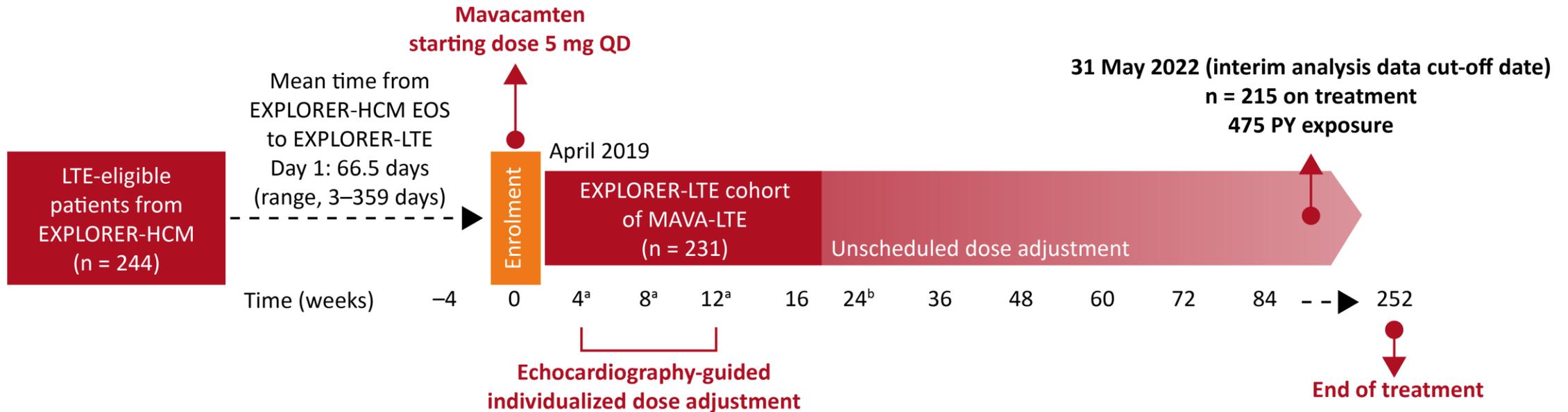
- U 9 pacientů došlo během léčby k reverzibilnímu snížení LVEF < 50 % (medián 48 %; rozmezí 35-49 %).
- Mavacamten: 7 (6 %) pacientů
- Placebo: 2 (2 %) pacienti
- U 3 ze 7 pacientů léčených přípravkem Mavacamten a u 1 ze 2 pacientů léčených placebem nebylo toto snížení klinicky zjevné
- U všech 7 pacientů léčených přípravkem mavacamten došlo po ukončení léčby přípravkem mavacamten ke zlepšení LVEF

Note: Dashed line represents the protocol threshold for temporary discontinuation (LVEF < 50%).

LVEF, left ventricular ejection fraction.

1. Olivotto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–769. 2. CAMZYOS [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company. Figure adapted from Olivotto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–769.

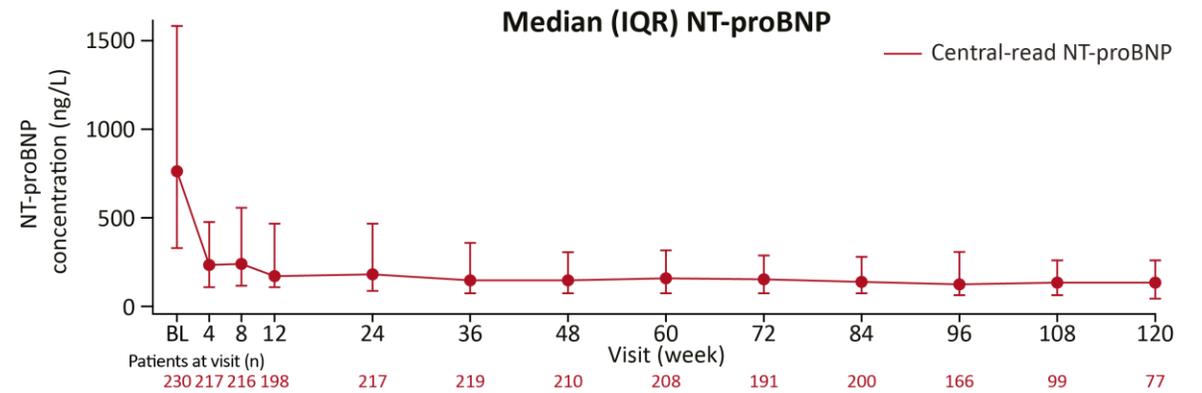
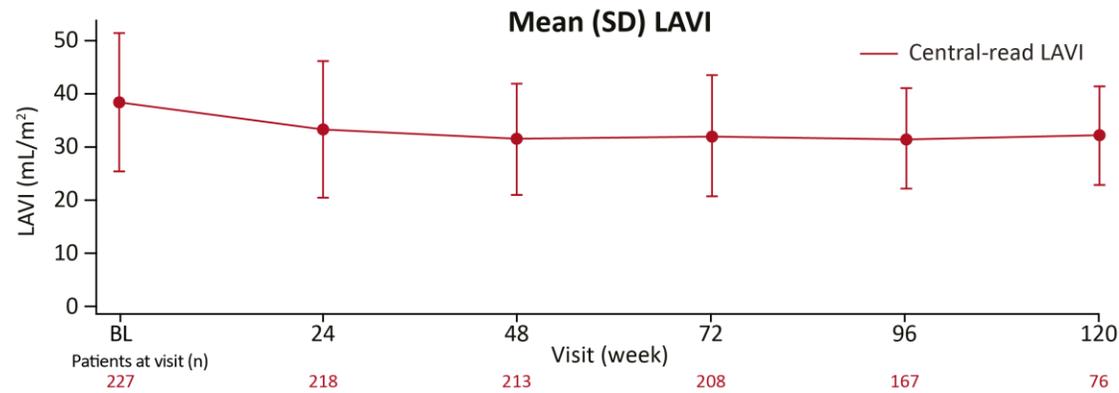
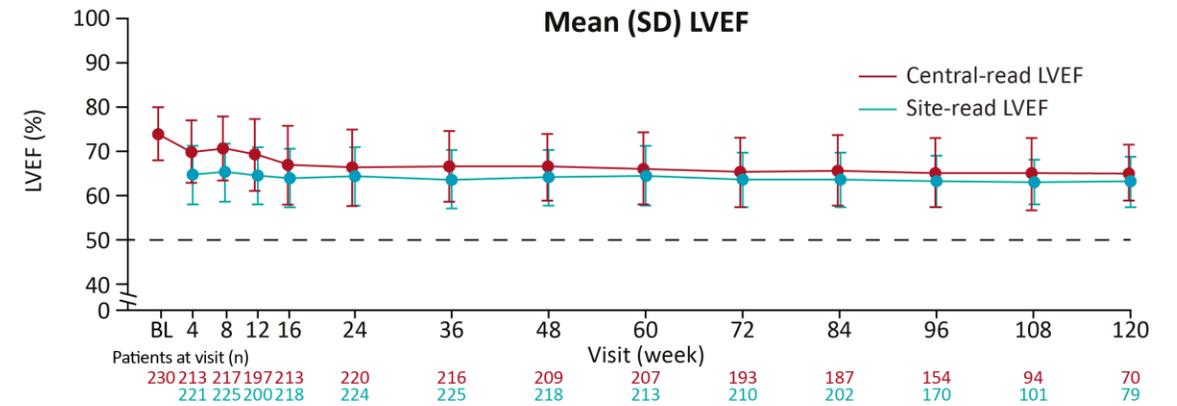
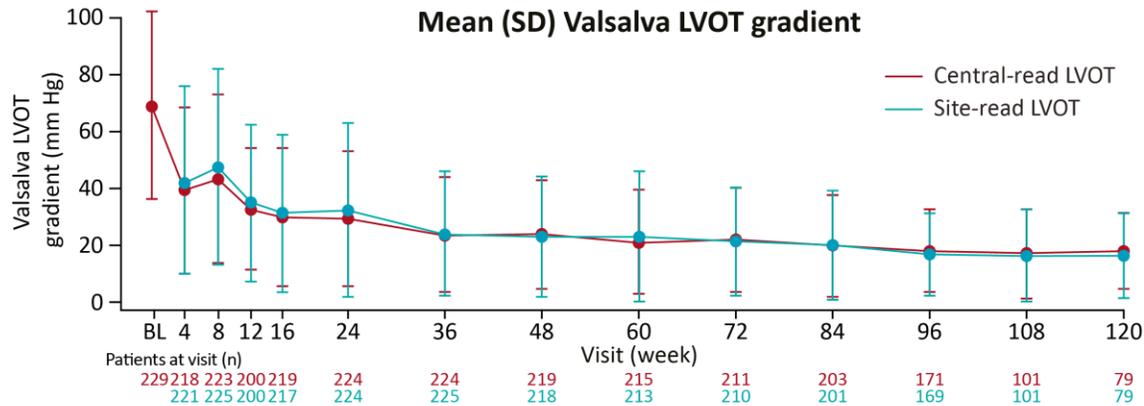
Design studie: MAVA-LTE (kohorta EXPLORER)



- Mezi klíčová kritéria pro zařazení patřila hodnota LVEF ≥ 50 % echokardiografií a bezpečnostní laboratorní parametry v normálních mezích při screeningu
- Mavacamten byl dočasně ukončen, pokud byl LVEF < 50 % při jakékoli návštěvě; pacienti mohli pokračovat v léčbě s jednou úrovní dávky nižší než předchozí dávka, pokud byla LVEF při kontrolní návštěvě o 4 až 6 týdnů později ≥ 50 %

Pacienti dokončili 8týdenní vymývací období po léčbě přípravkem EXPLORER-HCM před zařazením do programu MAVA-LTE. Pacienti měli po rodičovské studii kvůli pandemii COVID-19 proměnlivou dobu mimo léčbu. aÚpravy dávky byly založeny pouze na echokardiografických měřeních Valsalvova LVOT gradientu a LVEF odečtených na místě. Úprava dávky byla možná také ve 24. týdnu po echokardiografickém hodnocení gradientu LVOT po cvičení. Po 24. týdnu byla možná úprava dávky, pokud byl Valsalvův gradient LVOT odečtený z místa > 30 mmHg a LVEF ≥ 50 %. COVID-19, koronavirové onemocnění 2019; EOS, konec studia; HCM, hypertrofická kardiomyopatie; LTE, dlouhodobé prodloužení; LVEF, ejekční frakce levé komory; LVOT, výtokový trakt levé komory; PY, pacientoroky; QD, jednou denně

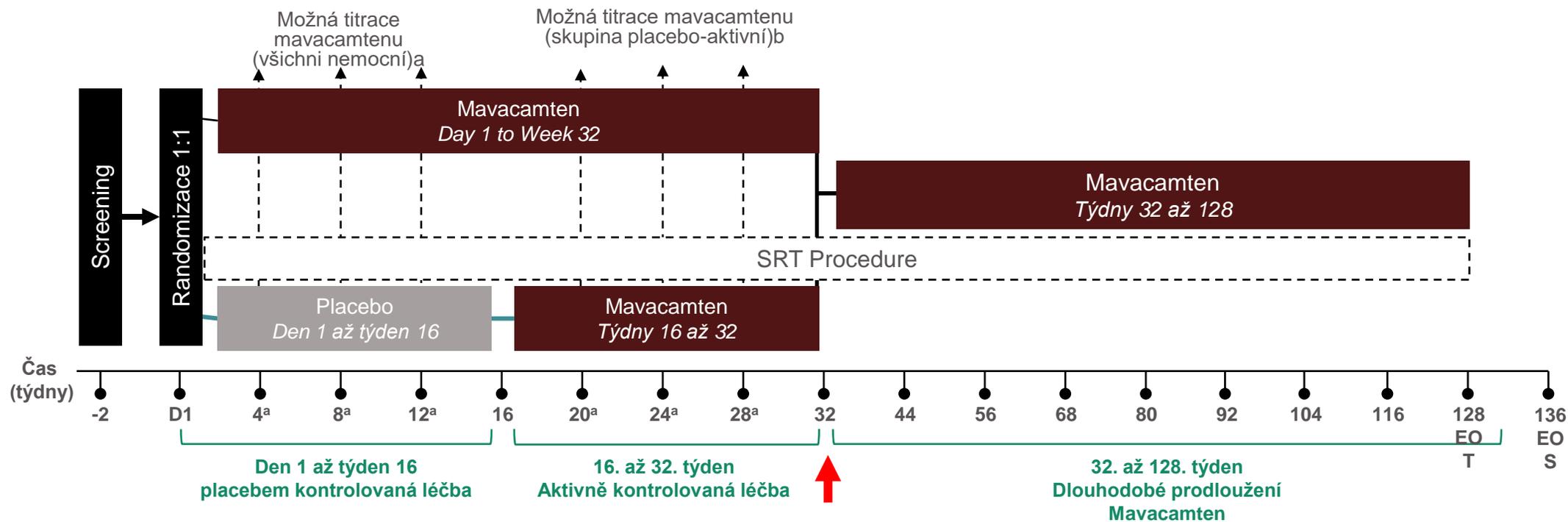
Změna v ukazatelích účinnosti od výchozího stavu do týdne 120



- Mavacamten byl spojen s trvalým zlepšením echokardiografických parametrů oproti výchozí hodnotě, včetně průměru E/e' a NT-proBNP
- Průměrná hodnota LVEF zůstala při všech studijních návštěvách v normálním rozmezí

Baseline is defined as last non-missing measurement before the first dose of mavacamten in MAVA-LTE. Data presented are mean (SD) unless otherwise stated. Dotted line in LVEF figure represents the threshold for normal ejection fraction. BL, baseline; E/e', ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity; IQR, interquartile range; LTE, long-term extension; LAVI, left atrial volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVOT, left ventricular outflow tract; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; SD, standard deviation

VALOR-HCM: study design^{1,2}



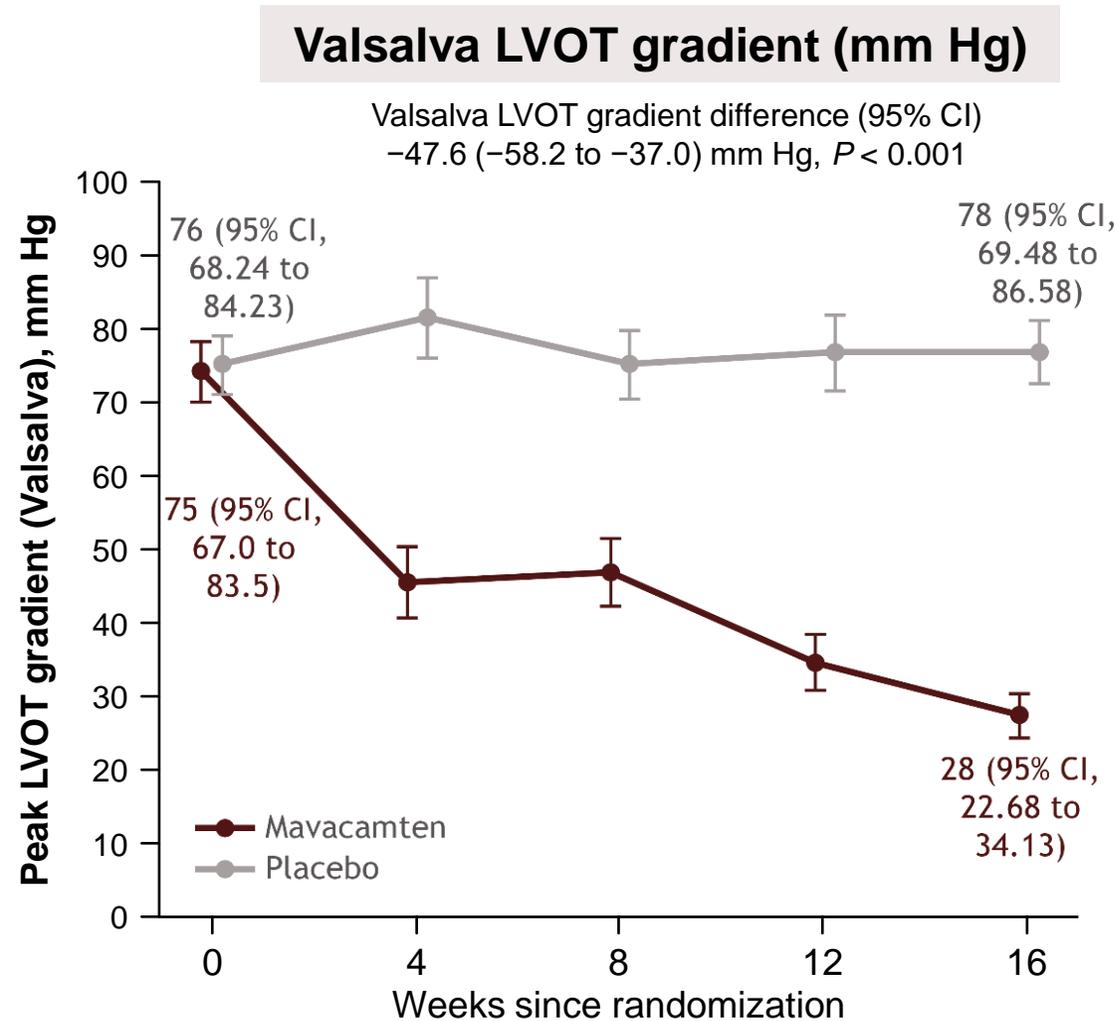
Temporary treatment discontinuation criteria: LVEF < 50%

^aPatients will be evaluated for possible down-titration at Week 4 and up-titration at Weeks 8 and 12. ^bPatients who receive placebo during the first 16 weeks will begin mavacamten 5 mg at Week 16 and will be evaluated for possible down-titration at Week 20 and up-titration at Weeks 24 and 28.

D, day; EOS, end of study; EOT, end of treatment; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LVEF, left ventricular ejection fraction; SRT, septal reduction therapy.

1. Desai MY et al. *Am Heart J.* 2021;239:80–89. Schematic adapted from Desai MY et al. *Am Heart J.* 2021;239:80–89. 2. Desai MY et al. *JACC.* 2022;80:95-108.

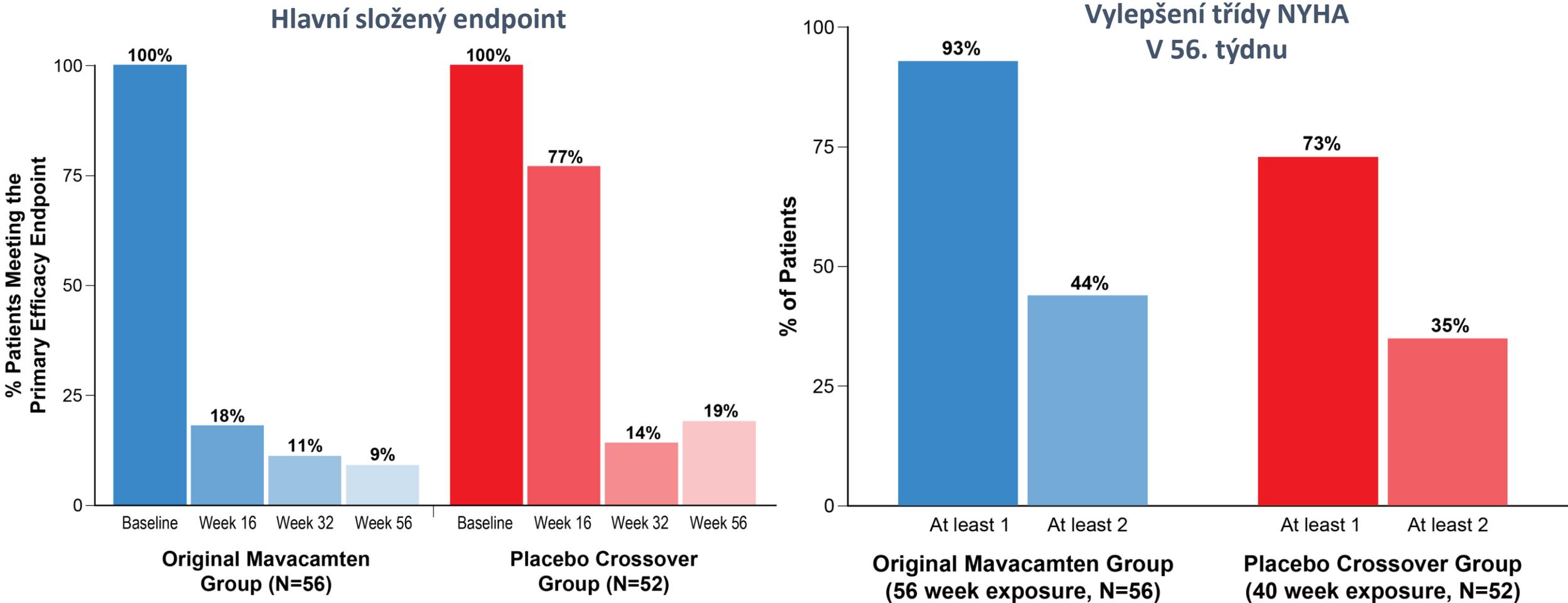
VALOR-HCM exploratory end point: Změna Valsalva - LVOT gradientu



CI, confidence interval; LVOT, left ventricular outflow tract.

Desai MY. Oral presentation at the American College of Cardiology's 71st Annual Scientific Session & Expo (ACC.22); April 2-4, 2022; Presentation 402-09.

Trvalé zlepšování hlavního endpointu a třídy NYHA



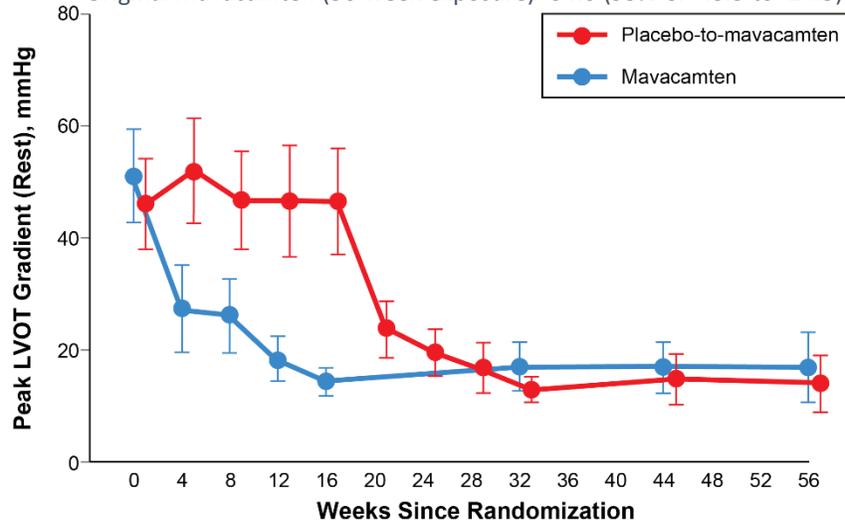
Hlavní složený endpoint

1. Rozhodnutí nemocného podstoupit SRT (septální redukční terapii)
2. Indikace k SRD podle 2011 AHA/ACC guidelines
3. SRT status „non-evaluable“

Trvalé zlepšování parametrů účinnosti

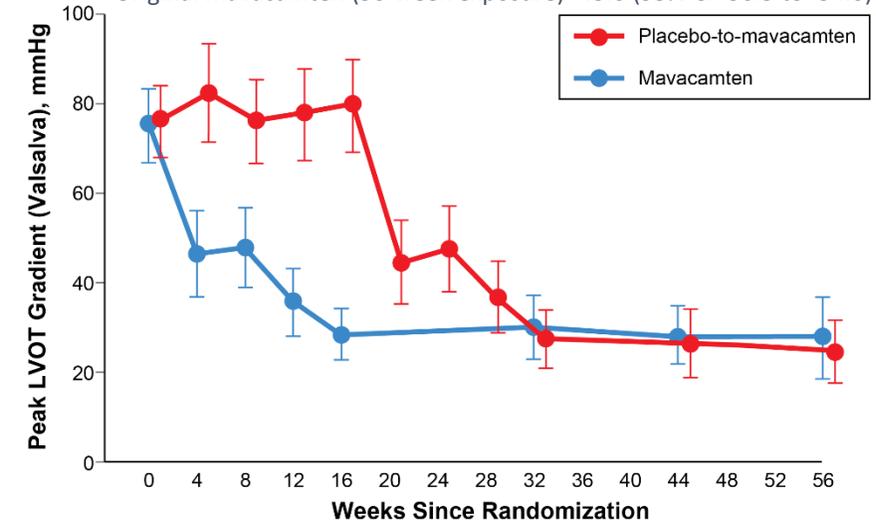
Resting LVOT Gradient

Original Placebo (40-week exposure) -33.2 (95% CI -41.9 to -24.5)
Original Mavacamten (56-week exposure) -34.0 (95% CI -43.5 to -24.5)



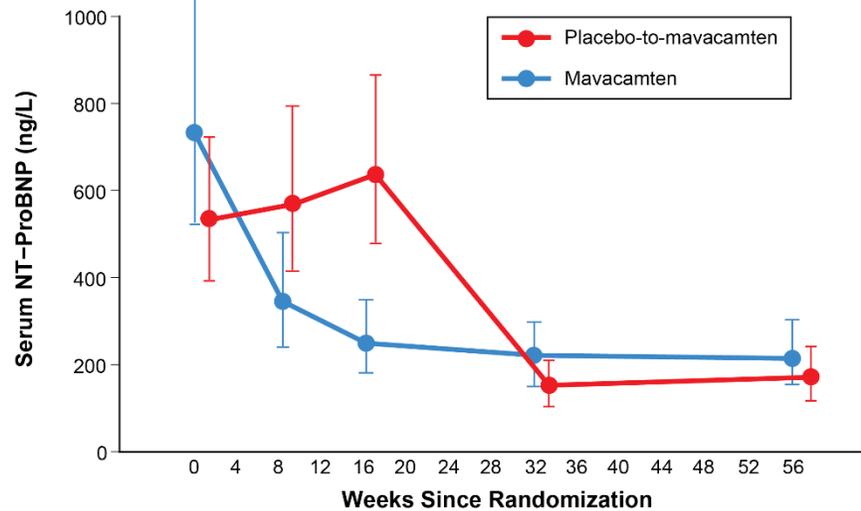
Valsalva LVOT Gradient

Original Placebo (40-week exposure) -54.6 (95% CI -66.0 to -43.3)
Original Mavacamten (56-week exposure) -45.6 (95% CI -56.5 to -34.6)



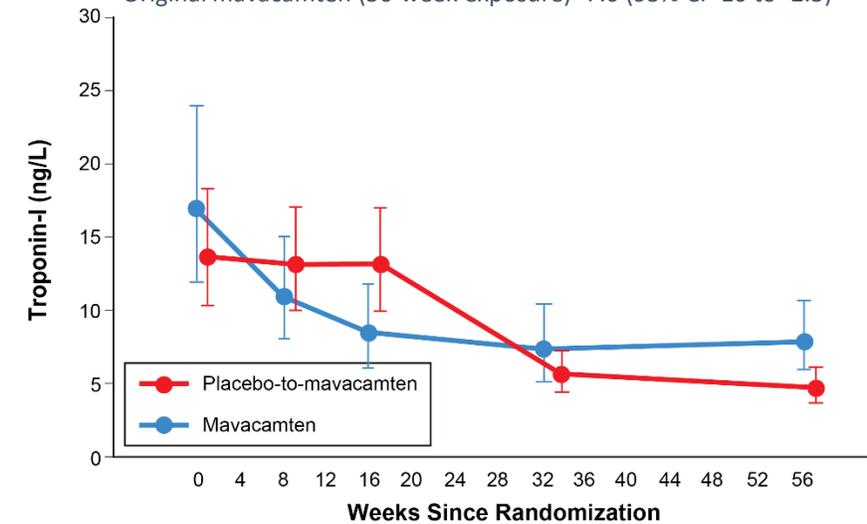
NT-ProBNP

Original placebo (40-week exposure) -423 (95% CI -624 to -252)
Original mavacamten (56-week exposure) -376 (95% CI -723 to -225)



Troponin I

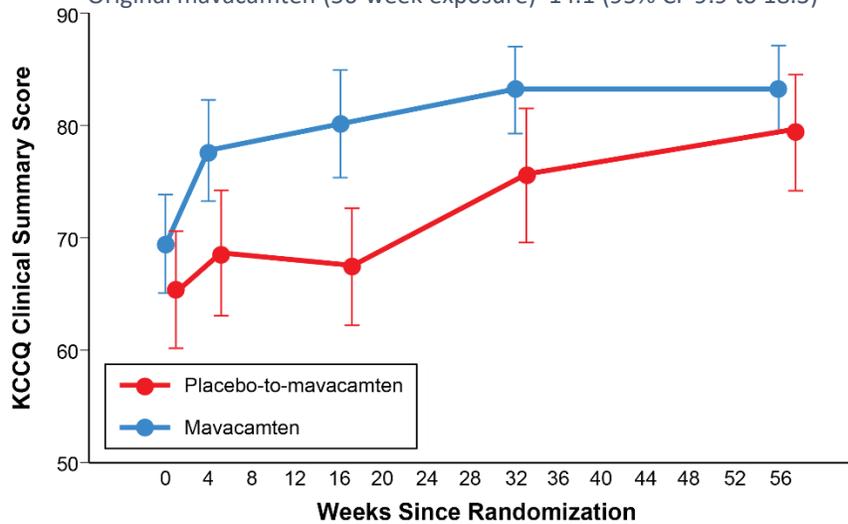
Original placebo (40-week exposure) -6.2 (95% CI -11.5 to -3.3)
Original mavacamten (56-week exposure) -7.0 (95% CI -10 to -2.3)



Trvalé zlepšení QOL a příznivá srdeční remodelace

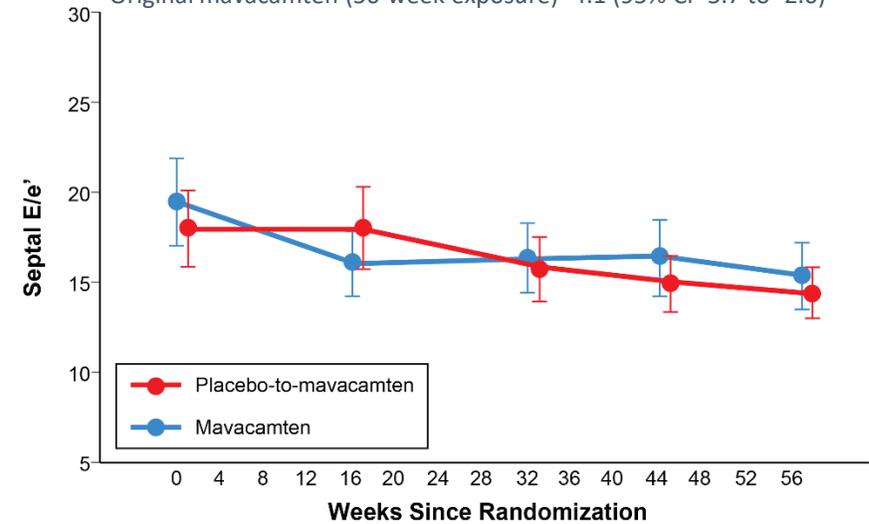
KCCQ Score

Original placebo (40-week exposure) 11.7 (95% CI 6.9 to 16.4)
Original mavacamten (56-week exposure) 14.1 (95% CI 9.9 to 18.3)



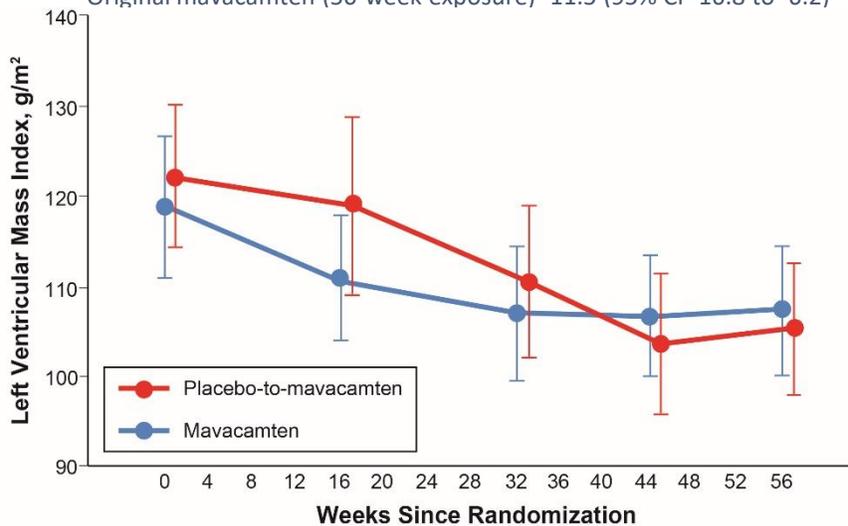
Septal E/e'

Original placebo (40-week exposure) -3.6 (95% CI -5.8 to -1.5)
Original mavacamten (56-week exposure) -4.1 (95% CI -5.7 to -2.6)



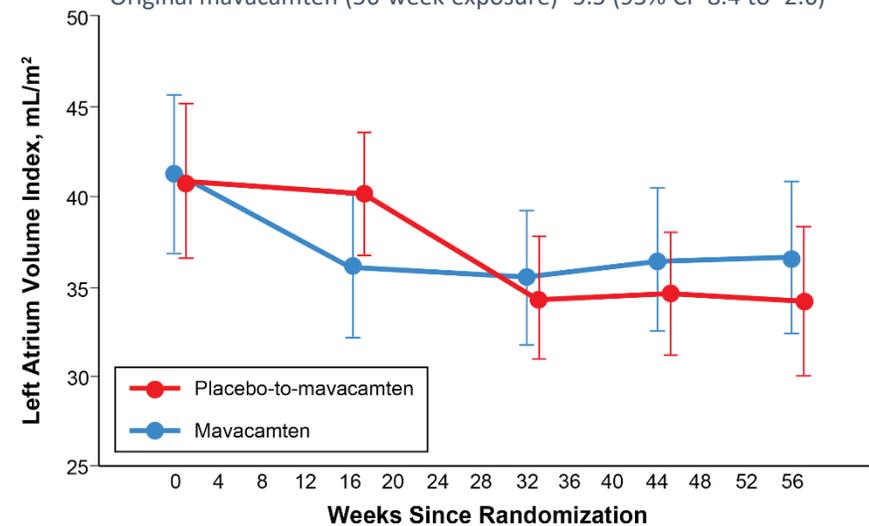
LV-Mass Index

Original placebo (40-week exposure) -14.5 (95% CI -20.8 to -8.3)
Original mavacamten (56-week exposure) -11.5 (95% CI -16.8 to -6.2)



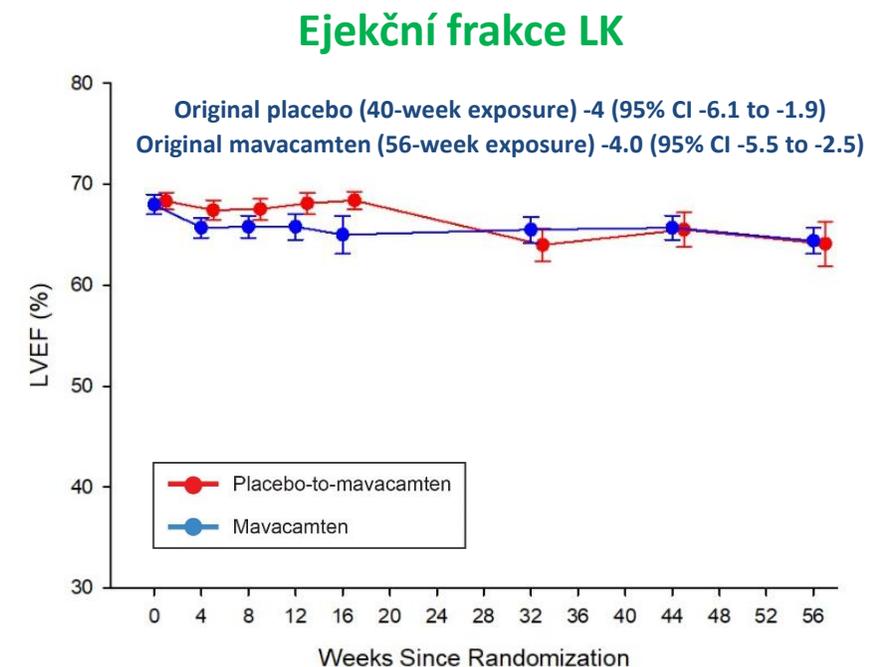
LA Volume Index

Original placebo (40-week exposure) -5.3 (95% CI -7.6 to -2.9)
Original mavacamten (56-week exposure) -5.5 (95% CI -8.4 to -2.6)



Vybrané bezpečnostní endpointy v týdnu 56

Characteristic	Placebo-to-mavacamten (40 týdnů expozice) N=52	Originální mavacamten (expozice 56 týdnů) N=56	Celková mavacamten N=108
Bezpečnostní ukazatele			
Trvalé vysazení hodnoceného léku			
a) LVEF <30 %	2 (3.8)	0	3 (2.8)
b) Dvě po sobě jdoucí měření LVEF < 50 % navzdory snížení dávky na 2,5 mg	1 (1.9)	0	
Jedno dočasné přerušení pro LVEF (>30% až <50%)	2 (3.8)	7 (12.5)	9 (8.3)
Celkem s jakoukoli LV EF (<50%)	5 (9.6)	7 (12.5)	12 (11.1)
Srdeční smrt	1 (1.9)*	0	
Hospitalizace pro srdeční selhání	1 (1.9)‡	0	
Vybrané závažné nežádoucí účinky související s léčbou			
Nejméně jedna závažná nežádoucí příhoda související s léčbou	6 (11.5)	4 (7.1)	10 (9.3)
Fibrilace síní	0	3 (5.4)	3 (2.8)
Městnavé srdeční selhání	1 (1.9)	0	1 (0.9)
Komorová arytmie	1 (1.9)	0	1 (0.9)
Reakce v místě podání léku	2 (3.8)	0	2 (1.9)
COVID-19	0	1 (1.8)	1 (0.9)



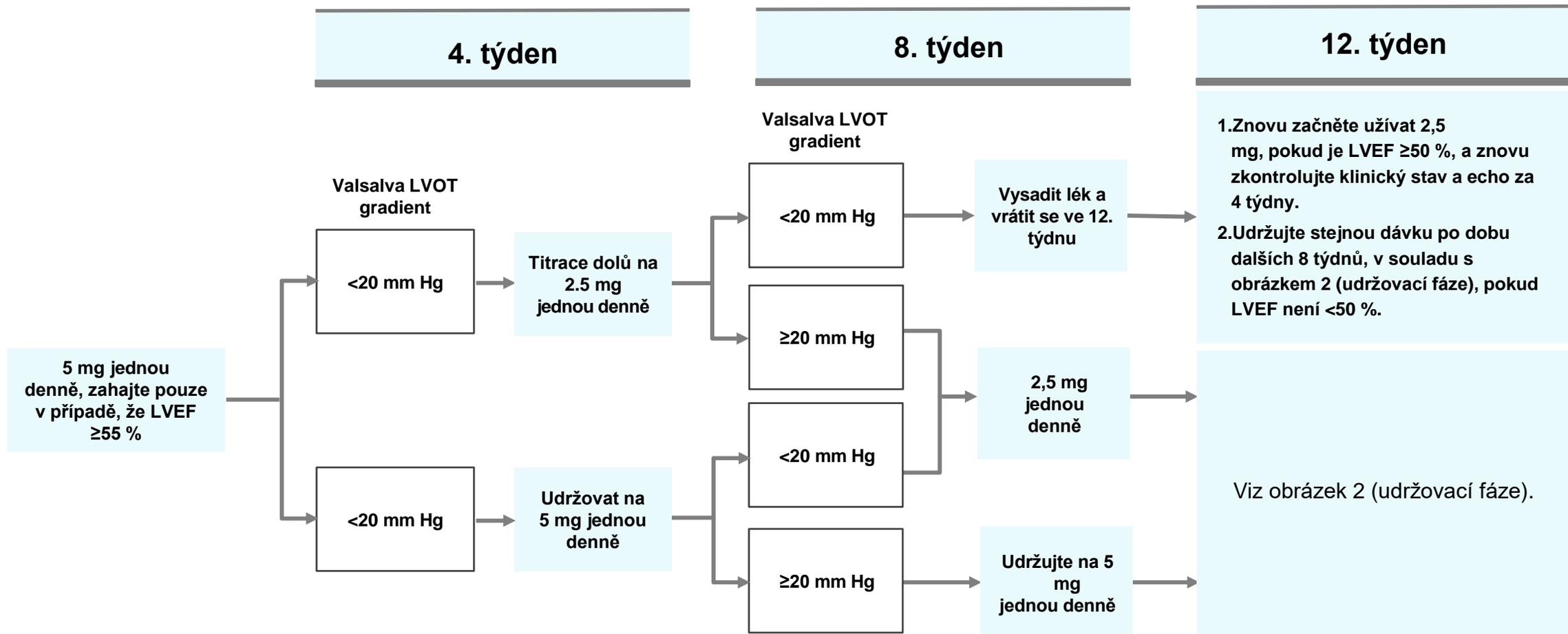
Treatment Groups (N)	0	4	8	12	16	32	44	56
Placebo-to-Mavacamten	56	54	54	52	52	48	32	33
Mavacamten	56	56	55	55	55	54	43	45

9/12 (75 %) pacientů s LVEF < 50 % bylo asymptomatických a po dočasném přerušení bylo schopno pokračovat v léčbě přípravkem Mavacamten v nižší dávce

* This patient had a site-reported LV ejection fraction of 30% and mavacamten was discontinued.

‡ This patient was admitted for congestive heart failure with concomitant atrial fibrillation and had a core-lab reported LV ejection fraction < 30%. Mavacamten was permanently discontinued.

Dávkování: Úvodní fáze (CYP2C19 fenotyp středního, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora)





Deklarace konfliktu zájmů

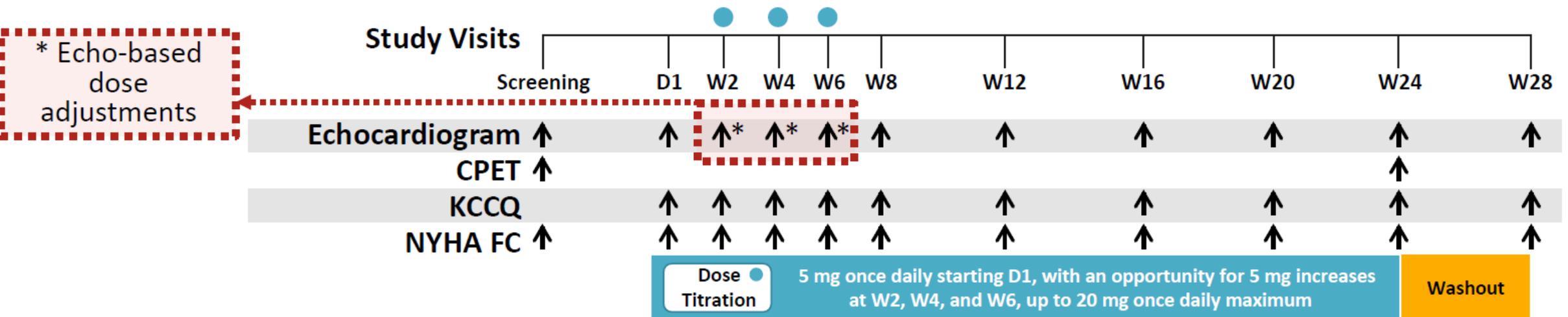
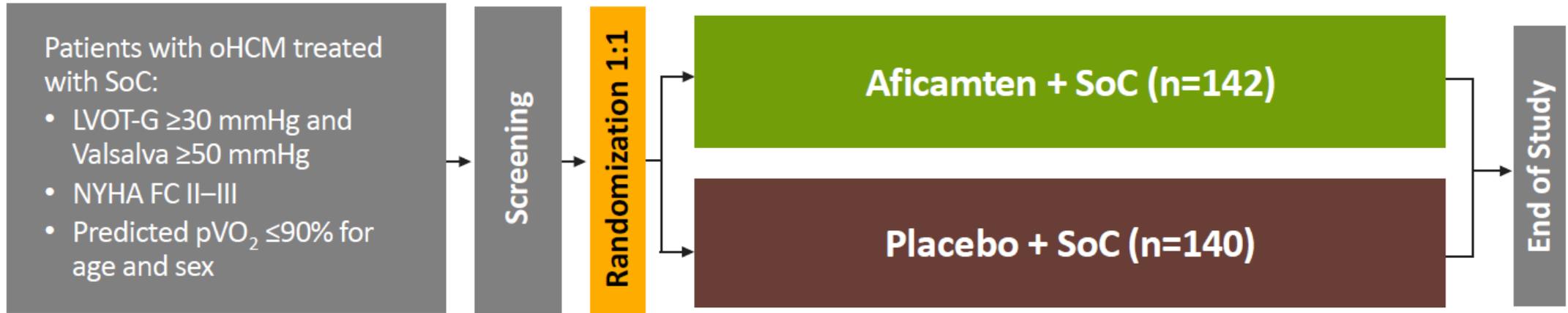
AFICAMTEN

Aficamten – Mechanism and Key Pharmacologic Features



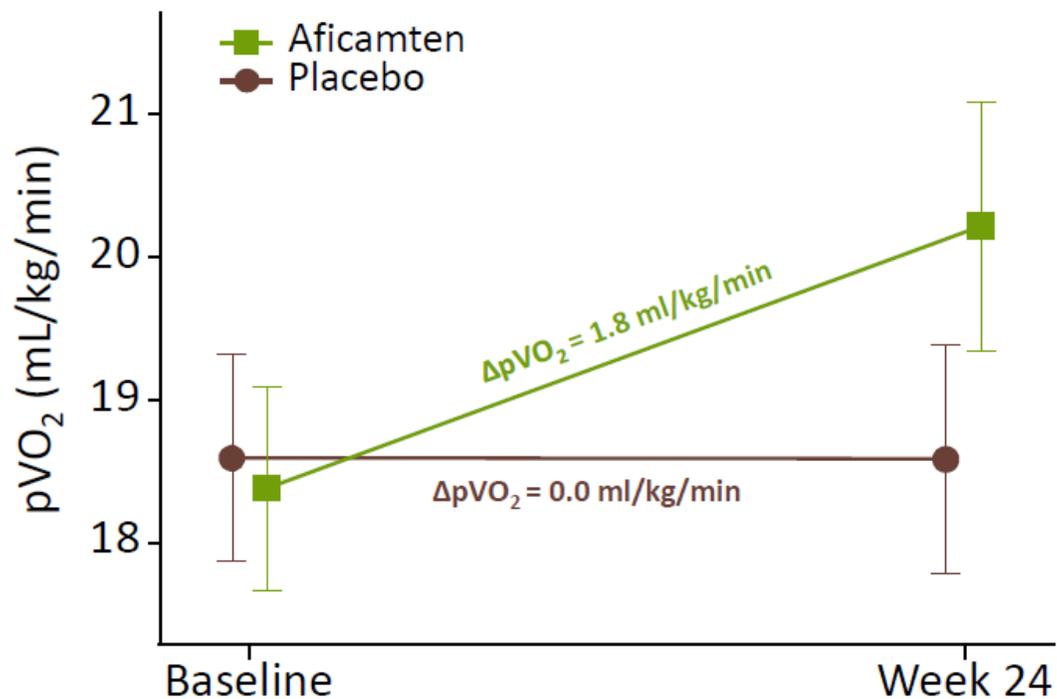
- **Once daily dosing with half-life → 3.4 days**
 - Steady state achieved by 2 weeks, allowing rapid dose adjustments
 - Rapid reversibility
- **Shallow dose–response relationship (wide therapeutic window)**
 - Small changes in LVEF as aficamten dose is increased
 - No need for serum plasma drug concentration monitoring
- **Minimal drug-drug interactions → No clinically significant CYP inhibition or induction**

SEQUOIA-HCM – Study Design

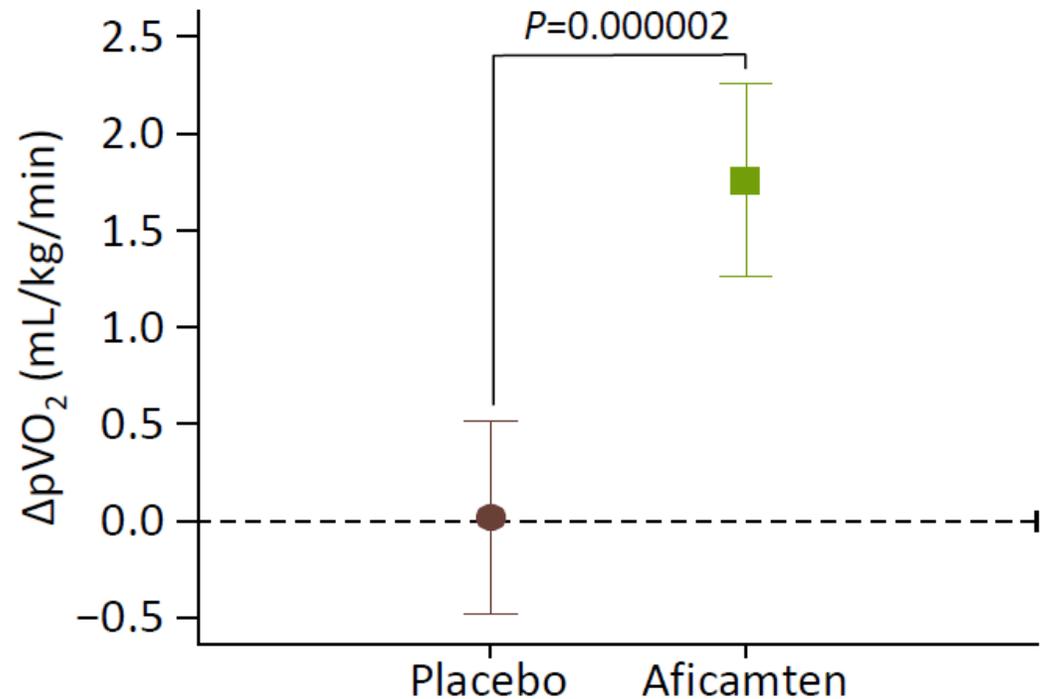


Primary Endpoint – Change in pVO₂

Absolute Change from Baseline to Week 24



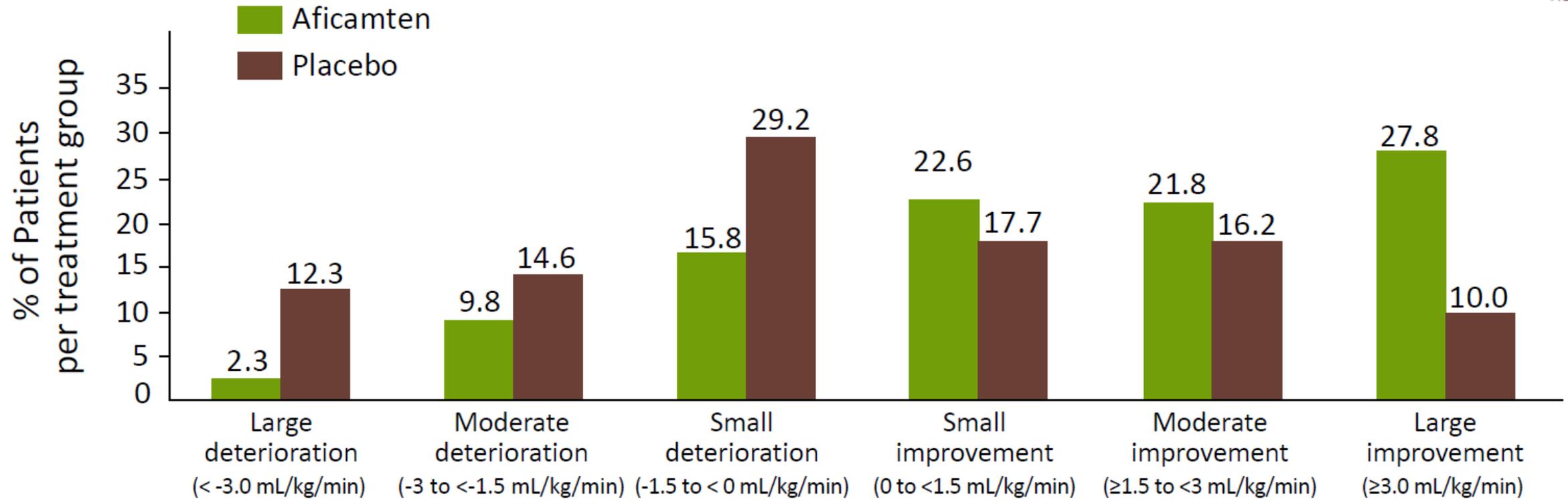
LS mean Change from Baseline to Week 24



Data are mean and 95% CI

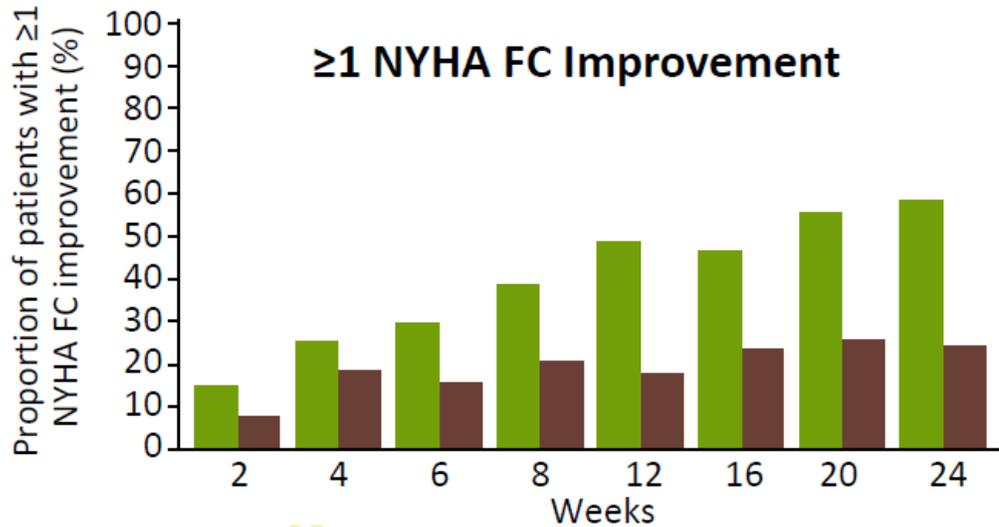
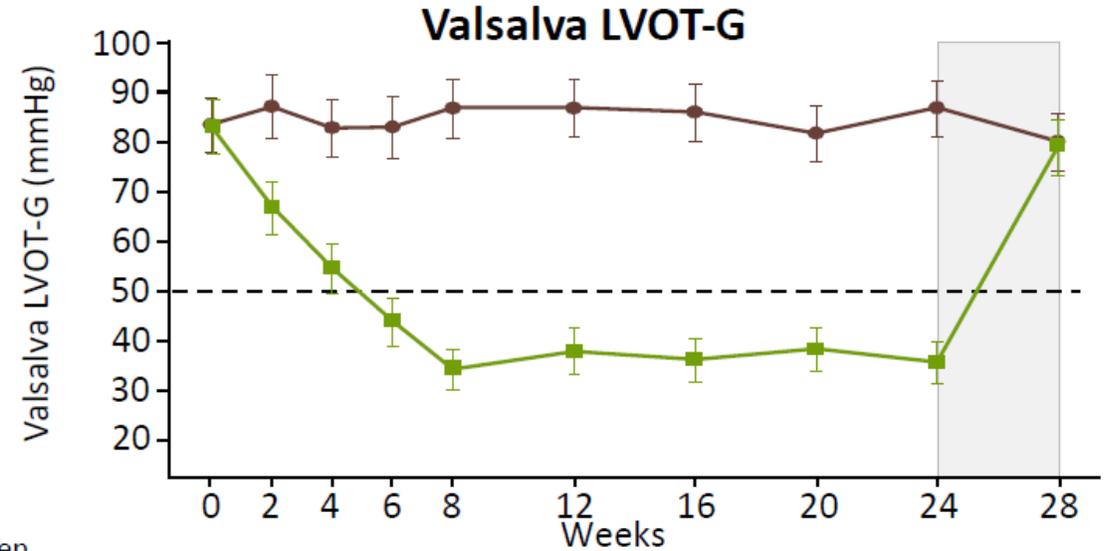
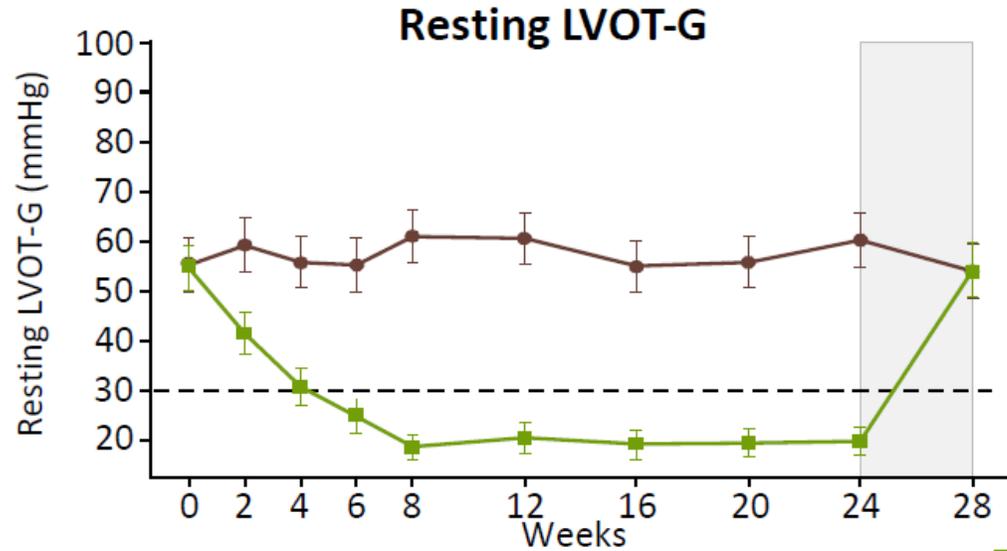
LS mean difference (SE) vs placebo
1.74 mL/kg/min (0.36)

Results: Categorical Changes in pVO₂

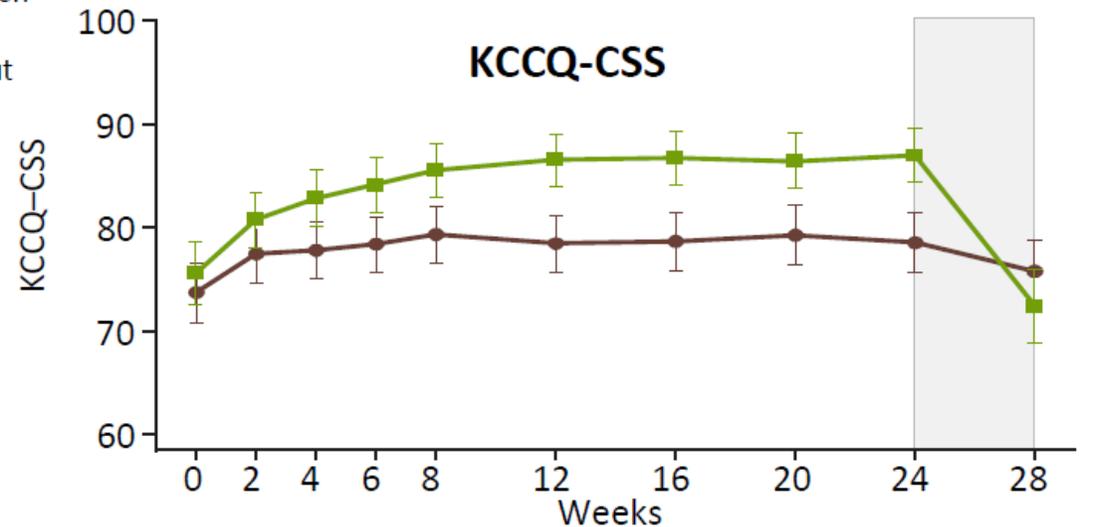


Outcome	Odds ratio (95% CI)	NNT
Any improvement (small/moderate/large)	3.32 (1.99, 5.54)	3.5
Moderate/large improvement	2.78 (1.66, 4.66)	4.3
Large improvement	3.47 (1.76, 6.83)	5.6

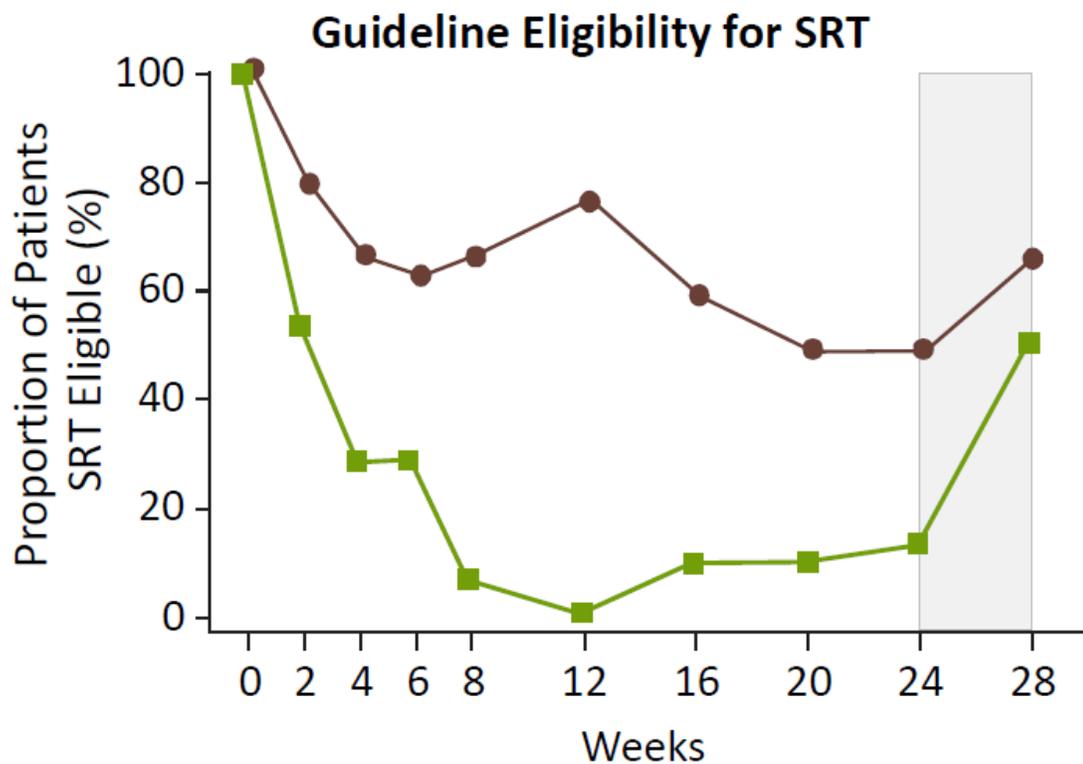
Secondary and Exploratory Endpoints



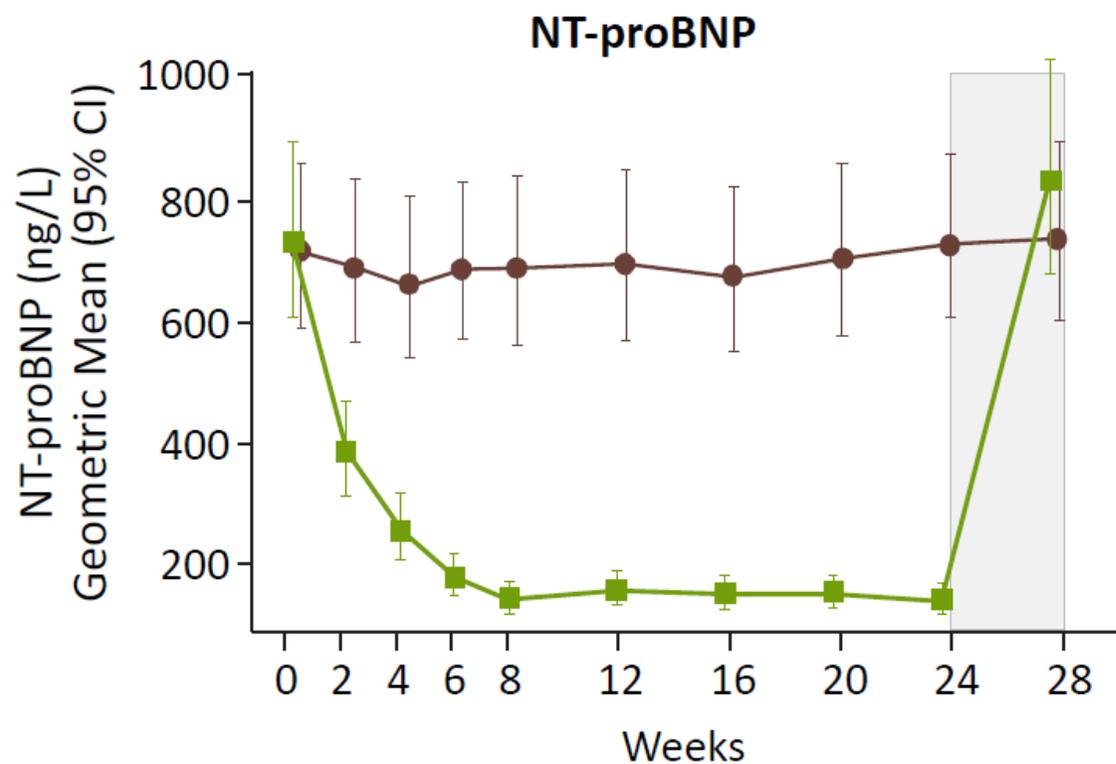
■ Aficamten
● Placebo
 Washout



Secondary and Exploratory Endpoints



- Aficamten
- Placebo
- Washout



Number of patients

Aficamten	139	141	141	139	139	139	137	139	136	135
Placebo	138	138	139	136	137	135	135	137	134	135

Závěry:

- **Mavacamten coby inhibitor myosinu je efektivním řešením i pro nejtěžší pacienty s obstrukcí LVOT potenciálně indikované k septální redukční léčbě**
- **Efekt léčby přetrvával i dlouhodobých extenzích studií při zachování dobré bezpečnosti**
- **Většina nemocných na léčbě se již nekvalifikuje k septální redukční terapii**
- **Podávání vyžaduje pravidelnou monitoraci EF (po 12 týdnech) i v udržovací fázi**
- **Aficamten – srovnatelné výsledky, rychlejší titrace, méně interakcí, soustavná monitorace nutná rovněž, opožděná dostupnost na trhu**