

Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy



Milind Y. Desai, MD, MBA,^{a,b,c} Anjali Owens, MD,^d Jeffrey B. Geske, MD,^e Kathy Wolski, MPH,^{b,c} Srihari S. Naidu, MD,^f Nicholas G. Smedira, MD, MBA,^{a,g} Paul C. Cremer, MD, MS,^{b,c} Hartzell Schaff, MD,^h Ellen McErlean, RN, MSN,^{b,c} Christina Sewell, RN,^{b,c} Wanying Li, PhD,ⁱ Lulu Sterling, PhD,ⁱ Kathy Lampl, MD,ⁱ Jay M. Edelberg, MD, PhD,ⁱ Amy J. Sehnert, MD,ⁱ Steven E. Nissen, MD^{b,c}

Introducción



La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es un trastorno caracterizado por hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo (VI) que resulta en una obstrucción dinámica del tracto de salida del VI (TSVI).

La fisiopatología de la MCH obstructiva (MCHo) consiste en una disminución del tamaño de la cámara ventricular, hipercontractilidad miocárdica con distensibilidad reducida del VI y disfunción diastólica asociada.

En estos pacientes, el uso de betabloqueantes y bloqueantes cálcicos, entre otros fármacos, puede mejorar algunos síntomas.

La progresión de la MCHo puede llevar al desarrollo de insuficiencia cardíaca, reducir la capacidad de ejercicio, provocar síncope de esfuerzo y aumenta el riesgo de muerte súbita.

Introducción



Diversos estudios observacionales han demostrado que la terapia de reducción del tabique (SRT), ya sea miectomía quirúrgica o ablación del tabique con alcohol, mejora la supervivencia a largo plazo y reduce notablemente los síntomas.

Actualmente, la SRT se recomienda para pacientes con MCHo con síntomas a pesar de la terapia médica máxima.

Sin embargo, estos procedimientos son invasivos y presentan una tasa de mortalidad posoperatoria variable según el centro donde se lleven a cabo.

Existe, entonces, una necesidad médica de buscar métodos menos invasivos para pacientes con MCHo.

Introducción



Mavacamten es una pequeña molécula moduladora de beta-miosina cardíaca que inhibe reversiblemente su unión a la actina, inhibiendo directamente la producción de fuerza del sarcómero para reducir la contractilidad y mejorar la distensibilidad ventricular.

El ensayo actual busca probar si la adición de Mavacamten al máximo tratamiento médico tolerado en pacientes con MCHo sintomáticos podría lograr que los pacientes mejoren lo suficiente para ya no cumplir con criterios para SRT o elegir no someterse al mismo.

Métodos



El VALOR-HCM fue un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 19 sitios en los Estados Unidos.

Este estudio incluyó a pacientes tratados con la terapia médica máxima tolerada, que fueron remitidos para considerar SRT, ya sea miectomía quirúrgica o ablación del tabique con alcohol, dentro de los 12 meses posteriores a la visita de selección.

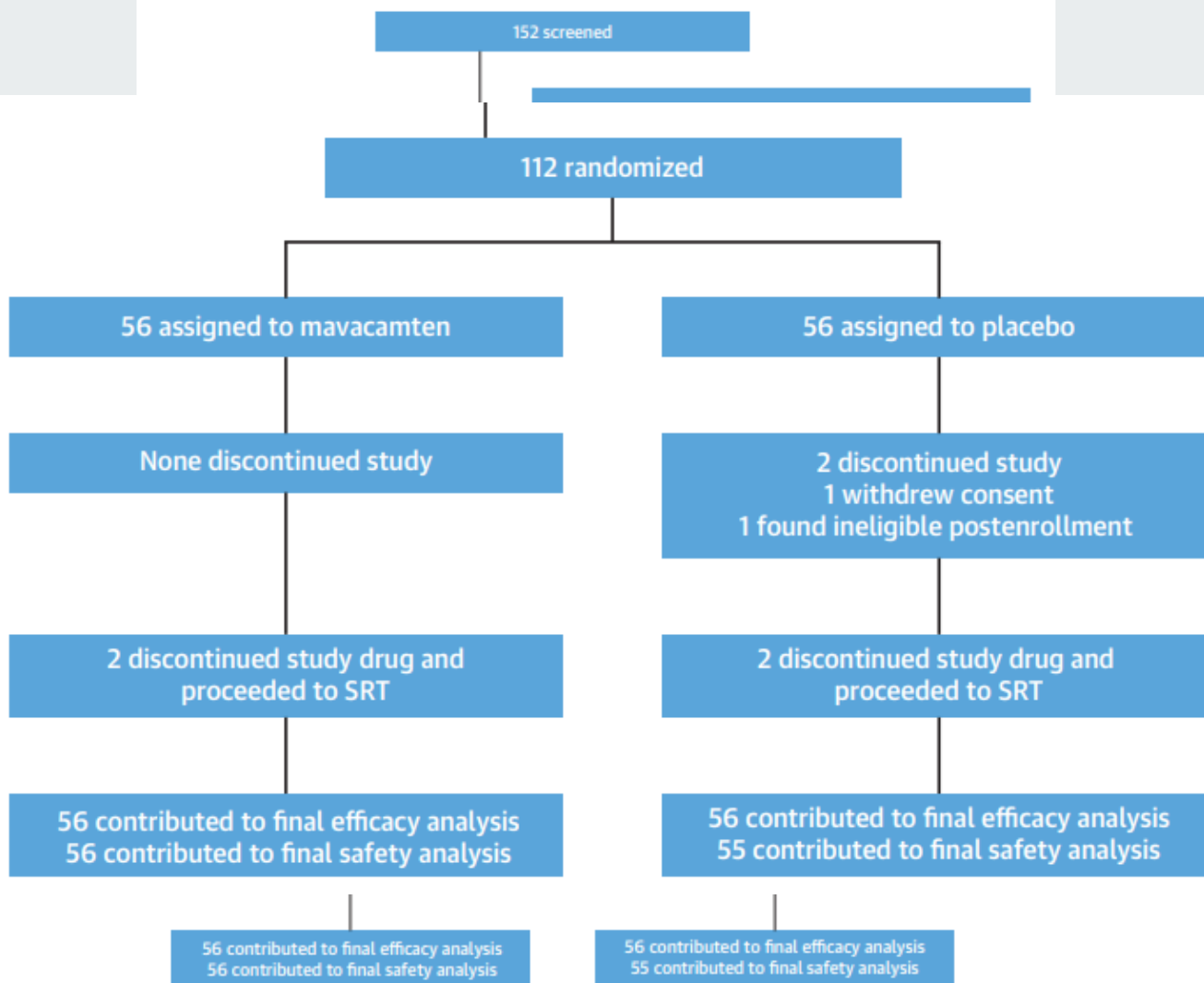
Métodos



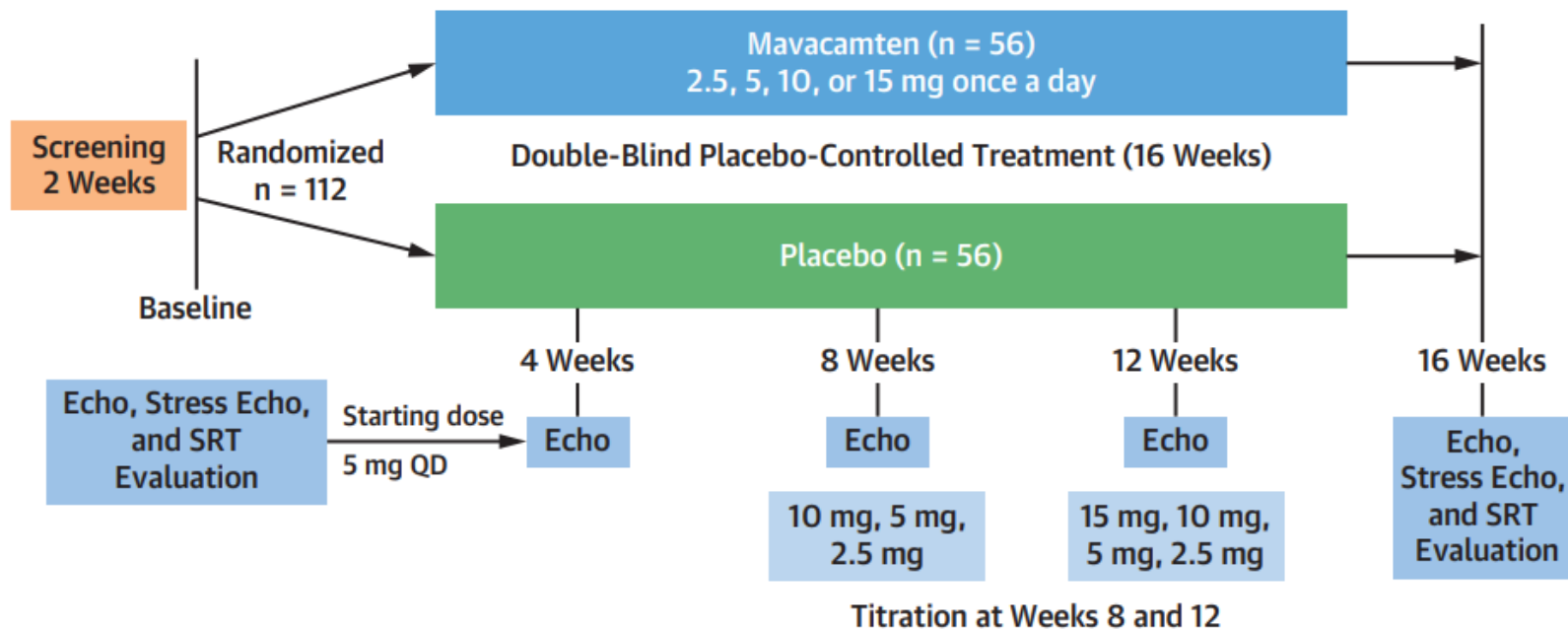
Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Disnea severa o dolor torácico.
- CF III/IV o CF II con síncope o presíncope.
- Gradiente del TSVI en reposo o con maniobra de Valsalva/ejercicio ≥ 50 mmHg.
- FEy $\geq 60\%$.
- Grosor máximo de la pared septal ≥ 15 mm o ≥ 13 mm con antecedentes familiares de MCH.
- Derivación para SRT dentro de los últimos 12 meses.

Métodos



Métodos



Mavacamten titrated using core-lab measured echo LVEF and LVOT gradients at rest and Valsalva provocation

Métodos



Puntos finales primarios: el compuesto de elegibilidad para SRT o una decisión del paciente de proceder con SRT después de 16 semanas de tratamiento.

Puntos finales secundarios:

- Cambios en el gradiente del TSVI después del ejercicio.
- CF.
- Puntaje en el cuestionario KCCQ -23 CSS.
- Pro BNP y Troponina cardiaca 1.

* Desde el inicio hasta la semana 16*

Puntos de seguridad:

- Incidencia de FEy < 50%.
- Hospitalización por ICC.
- FA o taquiarritmia ventricular.

Resultados - Características basales de la población.

	Mavacamten (n = 56)	Placebo (n = 56)
Age, y	59.8 ± 14.2	60.9 ± 10.5
Sex		
Male	29 (51.8)	28 (50.0)
Female	27 (48.2)	28 (50.0)
Race ^a		
White	48 (85.7)	52 (92.9)
Black	3 (5.4)	0 (0.0)
Asian	2 (3.6)	0 (0.0)
Unspecified or other	3 (5.4)	4 (7.1)
Vital signs		
Body mass index, ^b kg/m ²	29.3 ± 4.8	31.9 ± 6.2
Systolic blood pressure, mm Hg	130.4 ± 16.5	131.2 ± 16.6
Diastolic blood pressure, mm Hg	74.0 ± 10.5	74.2 ± 8.9
Duration of obstructive hypertrophic cardiomyopathy disease, y	7.5 ± 9.4	6.7 ± 7.4
Medical history		
Family history of hypertrophic cardiomyopathy	17 (30.4)	15 (26.8)
Atrial fibrillation	11 (19.6)	8 (14.3)
Hypertension	36 (64.3)	34 (60.7)
Syncope or presyncope	29 (51.8)	30 (53.6)
Internal cardioverter defibrillator	9 (16.1)	10 (17.9)

Resultados - Características basales de la población.



	Mavacamten (n = 56)	Placebo (n = 56)
New York Heart Association functional class		
Class II with exertional syncope	4 (7.1)	4 (7.1)
Class III or higher	52 (92.9)	52 (92.9)
Type of septal reduction therapy recommended		
Alcohol septal ablation	8 (14.3)	7 (12.5)
Myectomy	48 (85.7)	49 (87.5)
Background hypertrophic cardiomyopathy therapy		
Beta-blocker monotherapy	26 (46.4)	25 (44.6)
Nondihydropyridine calcium-channel blocker monotherapy	7 (12.5)	10 (17.9)
Disopyramide monotherapy	0 (0.0)	2 (3.6)
Beta-blocker and calcium-channel blocker	6 (10.7)	10 (17.9)
Beta-blocker and disopyramide	11 (19.6)	3 (5.4)
Calcium-channel blocker and disopyramide	1 (1.8)	2 (3.6)
Beta-blocker, calcium-channel blocker, and disopyramide	2 (3.6)	1 (1.8)
None, medication intolerance	3 (5.4)	3 (5.4)

	Mavacamten (n = 56)	Placebo (n = 56)
Echocardiographic parameters		
LVOT gradient, mm Hg		
Resting	51.2 ± 31.4	46.3 ± 30.5
Valsalva	75.3 ± 30.8	76.2 ± 29.9
Post-exercise	82.5 ± 34.7	85.2 ± 37.0
LV ejection fraction, %	67.9 ± 3.7	68.3 ± 3.2
Left atrial volume index, mL/m ²	41.3 ± 16.5	40.9 ± 15.2
KCCQ-23 CSS, ^c points	69.5 ± 16.3	65.6 ± 19.9
Laboratory measurements		
NT-proBNP, ng/L	724 (291-1913)	743 (275-1,196)
Cardiac troponin I, ng/L	17.3 (7.0-31.6)	12.9 (6.1-26.0)
Cardiac troponin T, µg/L	0.014 (0.01-0.02)	0.011 (0.008-0.02)

Resultados

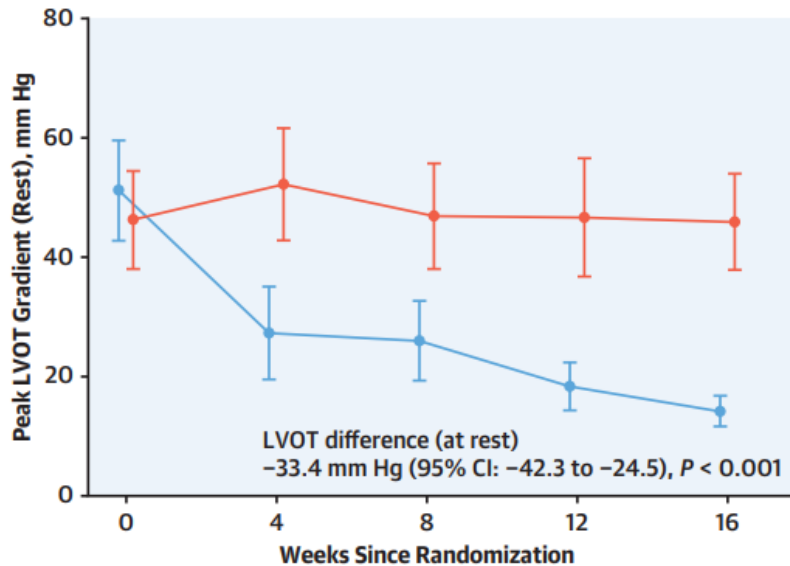
	Mavacamten (n = 56)	Placebo (n = 56)	Treatment Difference (95% CI) ^a	P Value
Primary efficacy composite endpoint ^b	10 (17.9)	43 (76.8)	58.9 (44.0 to 73.9)	<0.001
Patient decision to proceed with SRT	2 (3.6)	2 (3.6)		
SRT-eligible based on guideline criteria ^c	8 (14.3)	39 (69.6)		
SRT status not evaluable, imputed as meeting criteria ^d	0 (0.0)	2 (3.6)		
Secondary efficacy endpoints listed in hierarchical testing order				
Change from baseline in post-exercise LVOI gradient, mm Hg	-39.1 ± 36.5	-1.8 ± 28.8	-37.2 (-48.1 to -26.2)	<0.001
At least 1 class of NYHA improvement	35 (62.5)	12 (21.4)	41.1 (24.5 to 57.7)	<0.001
Change from baseline in KCCQ-23 CSS, points	10.4 (16.1)	1.9 (12.0)	9.4 (4.9 to 14.0)	<0.001
Change from baseline in NT-proBNP, ng/L	-399 (-1,146 to -138)	40 (-155 to 203)	0.33 (0.26 to 0.42) ^e	<0.001
Change from baseline in cardiac troponin I, ng/L	-9.2 (-18.1 to -1.8)	0.07 (-2.0 to 3.3)	0.53 (0.41 to 0.70) ^e	<0.001
Exploratory endpoints				
Change from baseline in hemodynamic parameters				
LVOT gradient at rest	-36.0 ± 28.8	-1.5 ± 26.5	-33.4 (42.3 to -24.5)	
LVOT gradient induced by Valsalva	-45.2 ± 28.5	0.4 ± 29.7	-47.6 (-58.2 to -37.0)	
LV ejection fraction	-3.4 ± 6.2	0.3 ± 4.2	-4.0 (-5.5 to -2.5)	
LV filling pressures, E/e'	-3.5 ± 5.6	0.7 ± 3.8	-3.3 (-4.9 to -1.8)	
LV stroke volume index	-1.4 ± 6.6	0.14 ± 5.7	-1.9 (-4.3 to 0.5)	
Left atrial volume index	-5.2 ± 7.8	-0.5 ± 8.1	-4.4 (-7.1 to -1.7)	
LV end-systolic volume index	1.4 ± 3.7	0.1 ± 3.3	1.1 (-0.3 to 2.6)	
LV end-diastolic volume index	0.01 ± 8.3	0.19 ± 8.3	0.7 (-4.0 to 2.6)	
LV mass index	-7.9 ± 17.7	-1.9 ± 16.6	-6.5 (-13.2 to 0.11)	

Resultados

	Mavacamten (n = 56)	Placebo (n = 56)	Treatment Difference (95% CI) ^a	P Value
Primary efficacy composite endpoint ^b	10 (17.9)	43 (76.8)	58.9 (44.0 to 73.9)	<0.001
Patient decision to proceed with SRT	2 (3.6)	2 (3.6)		
SRT-eligible based on guideline criteria ^c	8 (14.3)	39 (69.6)		
SRT status not evaluable, imputed as meeting criteria ^d	0 (0.0)	2 (3.6)		
Secondary efficacy endpoints listed in hierarchical testing order				
Change from baseline in post-exercise LVOI gradient, mm Hg	-39.1 ± 36.5	-1.8 ± 28.8	-37.2 (-48.1 to -26.2)	<0.001
At least 1 class of NYHA improvement	35 (62.5)	12 (21.4)	41.1 (24.5 to 57.7)	<0.001
Change from baseline in KCCQ-23 CSS, points	10.4 (16.1)	1.9 (12.0)	9.4 (4.9 to 14.0)	<0.001
Change from baseline in NT-proBNP, ng/L	-399 (-1,146 to -138)	40 (-155 to 203)	0.33 (0.26 to 0.42) ^e	<0.001
Change from baseline in cardiac troponin I, ng/L	-9.2 (-18.1 to -1.8)	0.07 (-2.0 to 3.3)	0.53 (0.41 to 0.70) ^e	<0.001
Exploratory endpoints				
Change from baseline in hemodynamic parameters				
LVOT gradient at rest	-36.0 ± 28.8	-1.5 ± 26.5	-33.4 (42.3 to -24.5)	
LVOT gradient induced by Valsalva	-45.2 ± 28.5	0.4 ± 29.7	-47.6 (-58.2 to -37.0)	
LV ejection fraction	-3.4 ± 6.2	0.3 ± 4.2	-4.0 (-5.5 to -2.5)	
LV filling pressures, E/e'	-3.5 ± 5.6	0.7 ± 3.8	-3.3 (-4.9 to -1.8)	
LV stroke volume index	-1.4 ± 6.6	0.14 ± 5.7	-1.9 (-4.3 to 0.5)	
Left atrial volume index	-5.2 ± 7.8	-0.5 ± 8.1	-4.4 (-7.1 to -1.7)	
LV end-systolic volume index	1.4 ± 3.7	0.1 ± 3.3	1.1 (-0.3 to 2.6)	
LV end-diastolic volume index	0.01 ± 8.3	0.19 ± 8.3	0.7 (-4.0 to 2.6)	
LV mass index	-7.9 ± 17.7	-1.9 ± 16.6	-6.5 (-13.2 to 0.11)	

Resultados

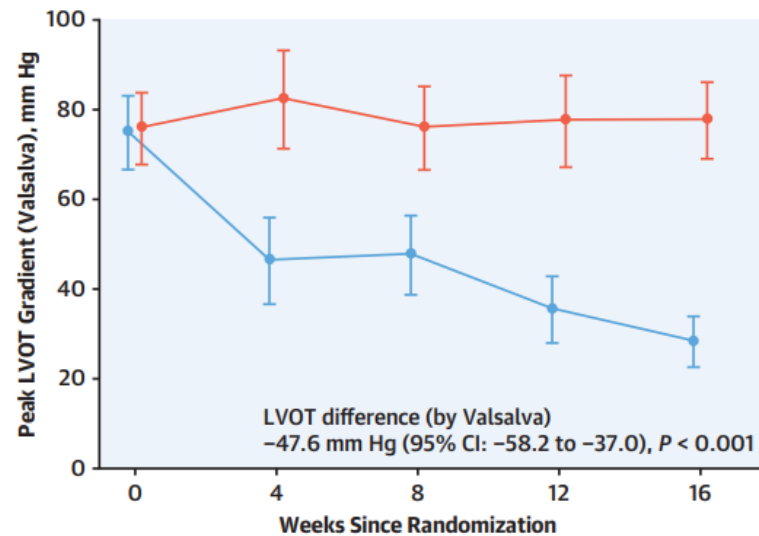
A



Treatment Groups (N)

Placebo	56	54	54	53	53
Mavacamten	56	56	55	55	55

B

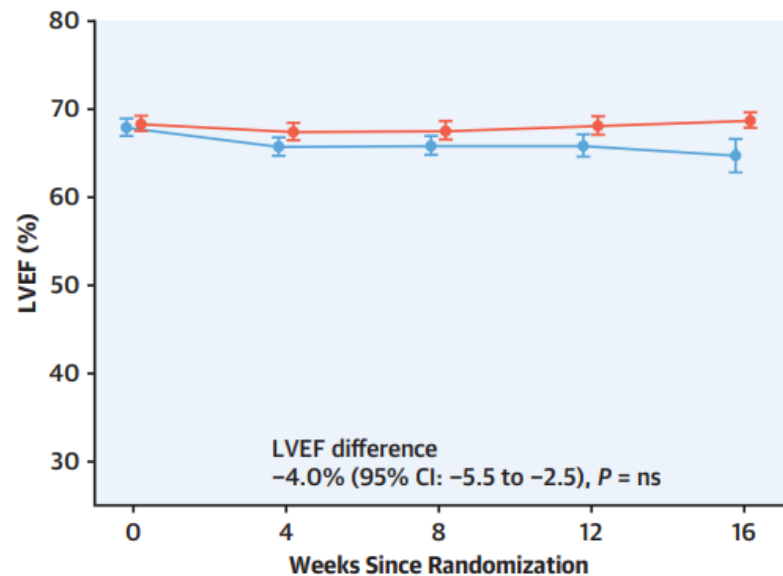


Treatment Groups (N)

Placebo	56	54	54	53	53
Mavacamten	56	56	55	55	55

Resultados

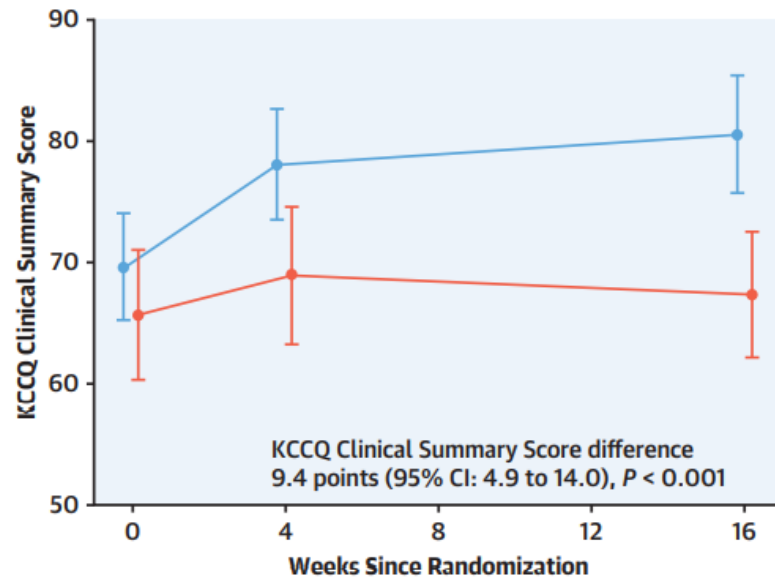
C



Treatment Groups (N)

— Placebo 56 54 54 52 52
— Mavacamten 56 56 55 55 55

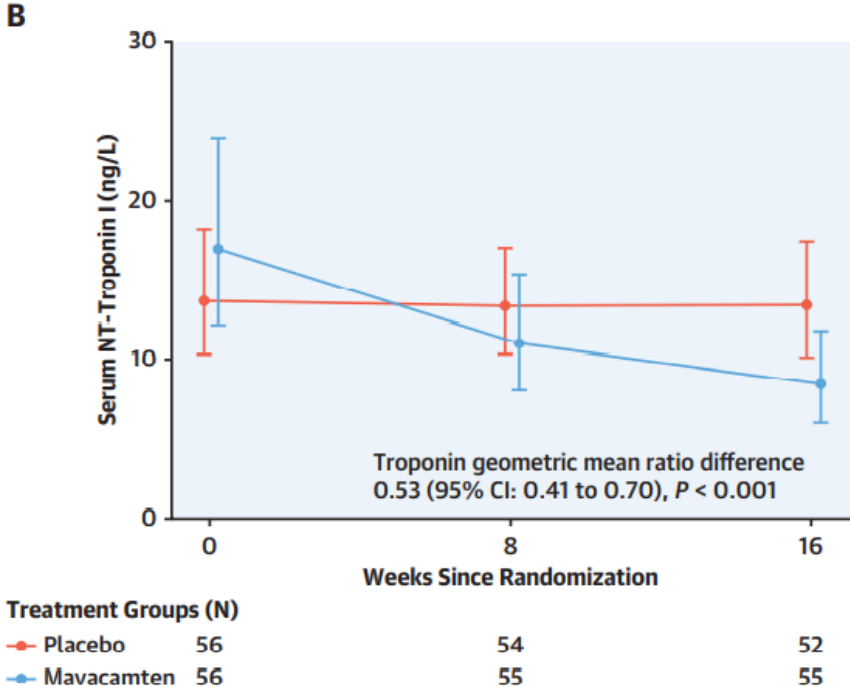
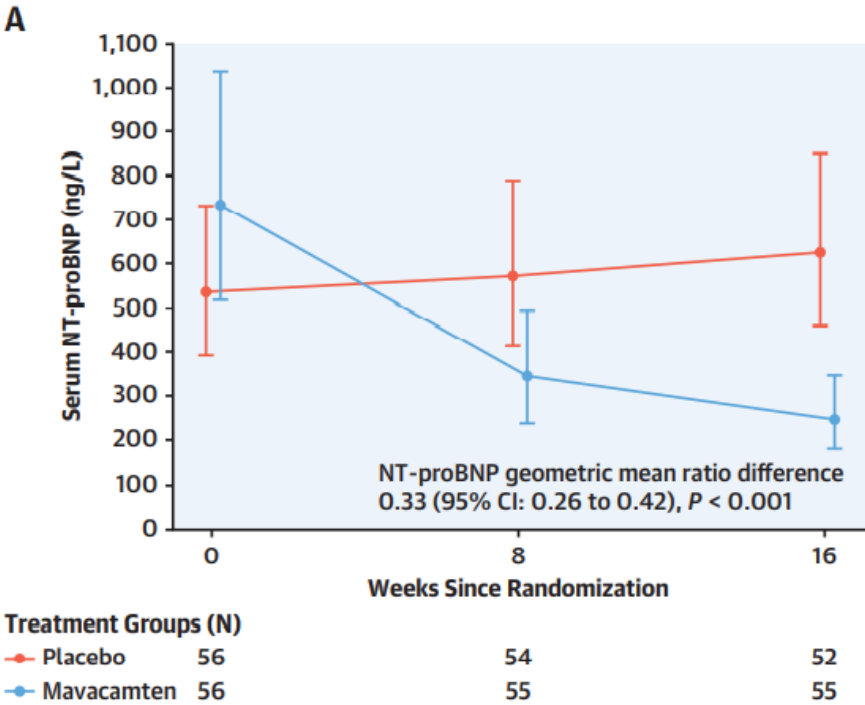
D



Treatment Groups (N)

— Placebo 56 48 53
— Mavacamten 56 48 55

Resultados



Resultados

	Mavacamten (n = 56)	Placebo (n = 55)
Safety endpoints		
LV ejection fraction <50%	2 (3.6)	0 (0.0)
Permanent discontinuation for LV ejection fraction <30%	0 (0.0)	0 (0.0)
Death, myocardial infarction or stroke	0 (0.0)	0 (0.0)
On-treatment adverse events		
Total number of on-treatment adverse events	123	93
Total number of subjects with at least one on-treatment adverse event	41 (73.2)	34 (61.8)
Serious on-treatment adverse events		
Number of serious on-treatment adverse events*	4	1
Number of subjects with serious adverse events	3 (5.4)	1 (1.8)
Atrial fibrillation	2 (3.6)	0 (0.0)
Coronavirus disease-2019	1 (1.8)	0 (0.0)
Alcohol poisoning	0 (0.0)	1 (1.8)
Nonserious on-treatment adverse events		
Number of nonserious on-treatment adverse events	119	92
Cardiovascular, number of subjects		
Chest pain	2 (3.6)	3 (5.5)
Palpitations	2 (3.6)	2 (3.6)
Presyncope	1 (1.8)	0 (0.0)
Syncope	1 (1.8)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	2 (3.6)	0 (0.0)
Nonsustained ventricular tachycardia	0 (0.0)	5 (9.1)
Bradycardia	2 (3.6)	0 (0.0)
Atrioventricular block second degree	1 (1.8)	0 (0.0)
Other adverse events of interest		
Fatigue	5 (8.9)	2 (3.6)
Headache	2 (3.6)	5 (9.1)
Dyspnea	4 (7.1)	3 (5.5)
Dizziness	4 (7.1)	3 (5.5)
Nausea	4 (7.1)	1 (1.8)
Rash	4 (7.1)	0 (0.0)
Coronavirus disease-2019	1 (1.8)	2 (3.6)

Discusión



La MCH se reconoce cada vez más como un trastorno frecuente que puede presentarse con síntomas graves como insuficiencia cardiaca o muerte súbita.

Aunque el tratamiento médico puede aliviar los síntomas, puede ser insuficiente en casos severos.

La SRT está recomendada en pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento máximo empleado, sin embargo, presentan una elevada morbimortalidad, siendo necesaria buscar una alternativa.

Discusión



Este ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, en fase 3, evaluó si la adición de Mavacamten al tratamiento máximo tolerado en los pacientes con MCHo podría aplazar los requerimientos de SRT a las 16 semanas de seguimiento.

Se evidencio que los pacientes seleccionados para la administración del Mavacamten en comparación con el placebo presentaban, al cabo de 16 semanas, menores criterios para la realización de SRT.

En cuanto a la clínica, se observó una mejoría en diversos parámetros en el grupo del Mavacamten, que incluyen: reducción del gradiente a nivel de TSVI posterior al ejercicio, mejoría en la clase funcional, mayor puntaje en el cuestionario KCCQ -23 CSS y reducción en los valores de Pro BNP y troponina 1.

Discusión



Mavacamten inhibe la producción de fuerza del sarcómero, buscando reducir la contractilidad miocárdica y mejorar la distensibilidad ventricular.

Este fármaco reduce la obstrucción dinámica a nivel del TSVI y mejora las propiedades ventriculares, que disminuye los síntomas en pacientes con MCH.

Se requiere de una monitorización cuidadosa.

Limitaciones



- La elección principal de los pacientes se basó en los criterios de elegibilidad para la SRT y no en la decisión del paciente de no someterse a la SRT.
- Solo se realizó durante 16 semanas, no pudiendo evaluar el largo plazo.
- No se puede determinar la seguridad del fármaco a largo plazo.
- Muestra insuficiente para evaluar el real efecto del Mavacamten sobre las arritmias potencialmente mortales y la muerte súbita.
- Mayormente raza blanca y con mejor acceso a centros de alta complejidad.

Conclusiones



En pacientes con MCHo altamente sintomática que cumplen con los criterios para SRT, la adición de Mavacamten a la terapia médica máxima tolerada redujo significativamente la elegibilidad para SRT después de 16 semanas de tratamiento.

También se demostró una reducción significativa en los gradientes del TSVI, mejoras en la clasificación funcional de la NYHA y medidas de calidad de vida a favor del Mavacamten.

PICOTS

P

112 participantes con MCHo, 56 recibieron Mavacamten y 56 placebo. La edad media fue de 60 años, predominancia del sexo masculino. El FRCV predominante fue la hipertensión arterial, 50% presentaban historia de síncope o presíncope, 30% presentaban historia familiar de MCH, 93% se encontraban en CF III-IV y la SRT recomendada era la miectomía.

I+C

Ensayo clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó si la adición de Mavacamten al tratamiento médico máximo tolerado en los pacientes con MCHo podría aplazar los requerimientos de SRT a las 16 semanas de seguimiento.

O

Se evidencio que los pacientes del grupo Mavacamten en comparación con el placebo presentaban, al cabo de 16 semanas, menores criterios para la realización de SRT. Se observó una mejoría en diversos parámetros en el grupo del Mvacamten, que incluyen: reducción del gradiente a nivel de TSVI posterior al ejercicio, mejoría en la clase funcional, mayor puntaje en el cuestionario KCCQ -23 CSS y reducción en los valores de Pro BNP y troponina 1.

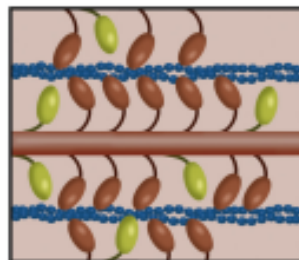
T

Desde julio del 2020 hasta octubre del 2021.

S

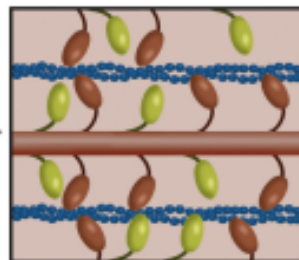
En 19 centros de Estados Unidos.

HCM Sarcomere



- Hypercontractility
- Impaired relaxation
- Altered myocardial energetics

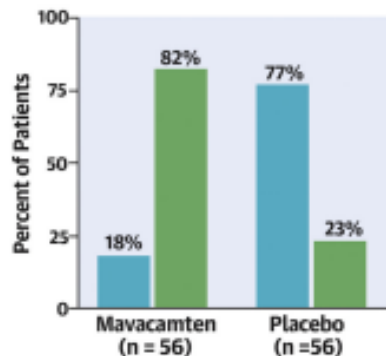
HCM Sarcomere with Mavacamten



- Reduces myosin-actin cross bridges
- Attenuates hypercontractility and improves compliance and energetics

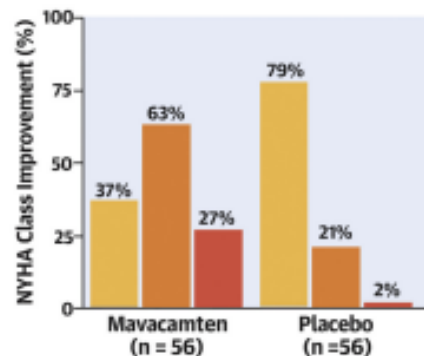
Mavacamten

Patients Who Underwent SRT or Remained Guideline Eligible for SRT



■ Guideline Eligible or SRT ■ Guideline Ineligible or SRT

Patients Who Improved by 0, ≥ 1 , or ≥ 2 NYHA Class



■ None ■ ≥ 1 Class ■ ≥ 2 Class

Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy



Milind Y. Desai, MD, MBA,^{a,b,c} Anjali Owens, MD,^d Jeffrey B. Geske, MD,^e Kathy Wolski, MPH,^{b,c} Srihari S. Naidu, MD,^f Nicholas G. Smedira, MD, MBA,^{a,g} Paul C. Cremer, MD, MS,^{b,c} Hartzell Schaff, MD,^h Ellen McErlean, RN, MSN,^{b,c} Christina Sewell, RN,^{b,c} Wanying Li, PhD,ⁱ Lulu Sterling, PhD,ⁱ Kathy Lampl, MD,ⁱ Jay M. Edelberg, MD, PhD,ⁱ Amy J. Sehnert, MD,ⁱ Steven E. Nissen, MD^{b,c}