

Mavacamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

Milind Y. Desai, M.D. <https://orcid.org/0000-0003-0010-9797>, Anjali T. Owens, M.D., Theodore Abraham, M.D., Iacopo Olivetto, M.D. <https://orcid.org/0000-0003-1751-9266>, Pablo Garcia-Pavia, M.D., Ph.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Perry Elliott, M.D. ODYSSEY-HCM Investigators

Published August 30, 2025

DOI: [10.1056/NEJMoa2505927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2505927)

Copyright © 2025

Semptomatik Nonobstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopatide Mavacamten (ODYSSEY-HCM)

Özet

Arka plan: Mavacamten, semptomatik obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) olan yetişkinlerin tedavisinde onaylanmıştır. Ancak, obstrüktif olmayan HKM'deki etkileri belirsizliğini korumaktadır.

Metodlar: Semptomatik nonobstrüktif HKM'li yetişkinlerde mavacamtenin fonksiyonel kapasiteyi ve hasta tarafından bildirilen sağlık durumunu iyileştirip iyileştirmediğini belirlemek için faz 3, uluslararası, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yürütüldü. Hastalar, 48 hafta boyunca mavacamten (günde 5 mg ile başlanıp sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre günde en fazla 15 mg'a kadar ayarlanarak) veya plasebo (sham doz ayarlamasıyla) almak üzere 1:1 oranında rastgele atandı. İki birincil sonlanım noktası, başlangıç seviyesinden 48. haftaya kadar pik oksijen alımında ve 23 maddeli (KCCQ-CSS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score* (KCCQ-CSS) skorlarda değişimdi; skorlar 0 ile 100 arasında değişmektedir ve daha yüksek skorlar daha iyi sağlık durumunu göstermektedir.

Bulgular: 289 hastayı mavacamten ve 291 hasta plasebo alacak şekilde rastgele atandı. Hastaların ortalama ($\pm$ SD) yaşı 56 ± 15 yıldır ve %46'sı kadındır.

Başlangıçtan 48. haftaya kadar, en küçük kareler ortalama pik oksijen alımındaki değişim mavacamten grubunda dakikada kilogram başına vücut ağırlığı başına 0,52 ml (95% güven aralığı [GA], 0,09-0,95) ve plasebo grubunda dakikada kilogram başına 0,05 ml (95% GA, -0,38-0,47) idi (gruplar arası fark, dakikada kilogram başına 0,47 ml; %95 GA, -0,03-0,98; $P=0,07$). KCCQ-CSS'deki en küçük kareler ortalama değişimi mavacamten grubunda 13,1 puan (95% CI, 10,7 ila 15,5) ve plasebo grubunda 10,4 puan (95% CI, 8,0 ila 12,8) idi (gruplar arası fark, 2,7 puan; %95 CI, -0,1 ila 5,6; $P=0,06$).

Ejeksiyon fraksiyonunda azalmalar ve çalışma rejiminde kesintiler mavacamten ile plaseboya göre daha yaygındı.

Yorum ve Cevaplar: Obstrüktif olmayan HKM'li hastalarda Mavacamten, plaseboya kıyasla pik oksijen alımında anlamlı derecede daha fazla iyileşmeye veya semptomlarda azalmaya neden olmadı.

Çalışmanın 2025 ESC sunumu ve [www.Medscape.com/Cardiology \(Ted Bosworth August 30, 2025\)](http://www.Medscape.com/Cardiology/TedBosworthAugust30,2025) yorumları

Yeni Araştırmalar, Hipertrofik Kardiyomiyopatide Miyozin İnhibitörlerinin Rolü sorgulanıyor

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) tedavisinde miyozin inhibitörleri ile klinik kanıtları önemli ölçüde genişleten iki çalışmadan birinde, sınıfının bir sonraki ilacı obstrüktif hastalığın birinci basamak tedavisinde beta blokerleri geride bırakırken, diğeri obstrüktif olmayan formdaki hastalarda plaseboya kıyasla yerleşik bir ilacın üstünlüğünü gösteremedi.

Bu faz 3 çalışmaları bugün ESC'nin 2025 yıllık kongresinde sunuldu. Her iki çalışmanın, MAPLE-HCM ve ODYSSEY-HCM, sonuçları eş zamanlı olarak New England Journal of Medicine'de yayınlandı (ODYSSEY-HCM Özeti yukarıda).

- MAPLE-HCM karşılaştırmalı çalışmasında, Aficamten obstrüktif hastalık durumunda geleneksel birinci basamak tedavi olan beta blokerlere göre etkililik avantajı gösteren ilk miyozin inhibitörü oldu. Onaylanmış tek miyozin inhibitörü, onaylı tedavisi bulunmayan bir alt tip olan obstrüktif olmayan hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında test edildi.

Primer Son Noktalarına ulaşamadı

- Mavacamten'in plaseboya kıyasla ODYSSEY-HCM'de her iki birincil son noktada da olumlu eğilimler olmasına rağmen - (a) pik oksijen alımında başlangıç değerine göre değişim ve (b) KCCQ () ile ölçülen yaşam kalitesi - önceden tanımlanmış istatistiksel anlamlılık düzeyine de ulaşamadı.
- Mevcut Avrupa ve ABD kılavuzlarında Mavacamten, beta blokerlere yanıt vermeyen obstrüktif HKM hastalarına önerilmektedir, ancak bu ilaçlara kıyasla etkinliği daha önce hiç test edilmemiştir.

MAPLE-HCM, hastalığın birinci basamak kontrolü için bir miyozin inhibitörünü doğrudan beta bloker tedavisiyle karşılaştıran ilk çalışmadır.

Faz 3, çift kör, çift kuklalı (*double-dummy trial*) çalışmada semptomatik HKM'li ve sol ejeksiyon fraksiyonu %60 veya daha fazla olan 175 hasta Kuzey Amerika, Güney Amerika, Avrupa, Orta Doğu ve Asya'daki merkezlere

rastgele atandı. Deney grubunda, günde 5 mg aficamten dozu uygulandı ve 20 mg'a kadar titrasyona izin verildi. Kontrol grubunda, hastalara 50 mg metoprolol başlandı ve 200 mg'lık üst sınıra kadar titrasyona izin verildi. Her gruptaki hastalara eşdeğer bir plasebo verildi.

Primer sonlanım noktası olan başlangıç seviyesinden ortalama zirve oksijen alımı, aficamten kolunda istikrarlı bir şekilde artarken, beta-bloker kolunda çalışma sonu farkı 2,3 mL/kg/dak'ya ($P < .001$) ulaşacak şekilde düştü. 1 mL/kg/dak'lık bir değişimin genellikle klinik olarak anlamlı kabul edildiği söylendi.

Aficamten, önemli son noktalarda (NYHA, KCCQ'de düzelme, BNP artışı gibi) Beta blokerlerden üstün

Bu etkiyle uyumlu olarak, araştırmacılar, en az bir kalp yetmezliği fonksiyonel sınıfında iyileşme ($P < .001$), KCCQ skorunda iyileşme ($P = .002$), NT-proBNP'de hafiflemiş bir artış ($P < .001$) ve Valsalva manevrasından sonra sol ventrikül çıkış yolu gradyanında azalma gibi hemodinamikte olumlu değişiklikler ($P < .001$) dahil olmak üzere çoğu sekonder sonlanım noktasında beta blokerlere kıyasla aficamten için istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir avantaj bildirdiler.

Değerlendirilen tüm alt gruplarda faydalar tutarlıydı; bunlar arasında yaş, cinsiyet, başlangıç NT-proBNP düzeyi, vücut kitle indeksi ve sarkomerik gen varyantı durumu gibi alt gruplar yer alıyordu.

- Bulgular kılavuzları değiştirme potansiyeline sahip. Geleneksel birinci basamak tedavi olmasına rağmen beta blokerlerin kullanımı, öncelikle uzman görüşleri tarafından destekleniyor. Ona göre, beta blokerlere göre aficamten'in üstünlüğüne dair bu yeni, kontrollü kanıt, ilacın yasal onay alması durumunda uygulamada bir değişiklik yapılmasını gerektiriyor.

ODYSSEY çalışmasında, semptomatik obstrüktif olmayan HKM'li 289 hasta, günlük 5 mg başlangıç dozunda mavakamten veya plaseboya rastgele atandı. Desai'ye göre, mavakamten kullanımını duvar stresi markerlerinde önemli azalmalarla ilişkilendiren önceki bir faz 2 çalışması, faz 3 çalışmasına geçişin gerekçesini oluşturdu.

48 hafta sonra araştırmacılar, Mavacamtenin plaseboya göre potansiyel fayda sinyalini, pik oksijen akışındaki değişim ($P = .07$) ve KCCQ'daki iyileşme ($P = .06$) olmak üzere iki temel son nokta için gözlemlediler, ancak her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Vekil sonuçlar, tedavinin obstrüktif olmayan HKM'de etkili olduğunu göstermiştir. Örneğin, NT-proBNP seviyeleri mavakamten grubunda

düşmüş, ancak plasebo kolunda değişmemiştir. Kalp fonksiyon sınıfında en az bir seviyelik iyileşme de mavakamten kolunda hafif ancak anlamlı olmayan bir şekilde daha yüksekti (%36,3'e karşı %31,6). Mavacamten'in makul derecede iyi tolere edildiğini, ancak olumsuz olay nedeniyle tedaviye ara verilen hastaların oranının deneysel kolda (%14,6) plasebo grubuna (%5,2) göre daha yüksek olduğunu bildirdi.

Çalışmanın primer sonlanım noktalarını neden kaçırdığına dair birçok hipotezin araştırıldığını söylendi. Çalışma gücünün yeterliliği ve tedavi süresi değerlendiriliyor ve araştırmacılar, tedavinin hastalığın daha erken bir evresinde başlatılıp başlatılmaması gerektiğini araştırıyor.