

# IMPROVE-HCM trial

## Yeni İlaç obstrüktif- olmayan HKM'de Düzeltme Sinyali Gösteriyor

Faz 2 kavram kanıtlama çalışmasında orta derecede obstrüktif- olmayan hipertrofik kardiyomiyopati (nHKM [*nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy*] ) olan semptomatik hastalarda, Kardiyak metabolizmayı hedeflemek için yeni bir yol kullanan araştırma ilacı güvenliydi, iyi tolere edildi ve kalp fonksiyonunu düzeltecek bir olumlu sinyal gösterdi.

*IMPROVE-HCM çalışması* 67 nHKM hastasını Ninerafaxstat veya plasebo ilacıyla randomize etti.

*Ninerafaxstat*, miyokardiyal enerjileri etkileyen bir ilaç sınıfı olan bir kardiyak mitotroptur.

- **Mitotroplar**, mitokondriyi etkileyerek kalp performansını düzeltmeyi amaçlayan yeni bir ilaç sınıfıdır. Amaçlanan etkileri kalsiyum bazlı inotroplara benzer ve daha az uzun vadeli yan etkiye sahip olmaları.
- Araştırma, genel olarak iki tedavi kolu arasında kardiyovasküler sonuçlarda anlamlı bir düzeltme göstermese de, en kötü semptomları olan hastaların post hoc analizi, **kalp yetmezliği semptomlarında ve egzersiz kapasitesinde ölçülebilir bir düzeltme gösterdiğini bildirdi.**

*Sonuçlar 8 Nisan'da American College of Cardiology toplantısında sunuldu ve eş zamanlı olarak Journal of the American College of Cardiology'de çevrimiçi olarak yayınlandı (aşağıda özeti sunulmuştur).*

### *Bu tip hastalar için etkin bir tedavi ihtiyacı*

Obstrüktif HKM için geliştirilmiş çok sayıda tedavi vardır, ancak toplam HKM popülasyonunun yaklaşık üçte birini oluşturan obstrüktif- olmayan HKM popülasyonunda çok az tedavi müdahalesi veya hiçbir tedavi müdahalesi etkinlik gösterememiştir. Muhtemelen bu hastalıkta şu anda etkin tedavi ihtiyacı henüz karşılanamamış en büyük grup , obstrüktif- olmayan HKM hastalarıdır.

- Ninerafaxstat tedavisi, egzersiz performansında plaseboya kıyasla eğitimde yaklaşık 2.1'lik anlamlı bir düzeltme ile ilişkilendirildi. Çalışmada egzersiz kapasitesini ölçmek için ventilatör verimlilik eğimi kullanıldı.

Bir Faz- 2 çalışması olarak çalışma, Ninerafaxstat'ın güvenliğini 12 hafta boyunca değerlendirmek üzere tasarlandı.

- Çalışma, tedavide ortaya çıkan olumsuz olaylar açısından karşılaştırılabilir güvenlik sonuçları ortaya koydu - tedavi ve plasebo kolları için sırasıyla %11 ve %6.

- Genel çalışma popülasyonunda, başlangıç KCCQ-CSC (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score*) ile ölçülen kalp yetmezliği semptom yükünde başlangıca göre ortalama düzelme , kollar arasında kayda değer bir fark göstermedi.
- ***Egzersiz kapasitesindeki istatistiksel olarak anlamlı fark, başlangıç KCCQ-CSS'si  $\leq 80$  olarak tanımlanan, en kötü semptomları olan bir hasta grubunda gösterilmiştir.*** Bu grup ayrıca tedavi için KCCQ-CSS'de plaseboya kıyasla 9,4 puanlık istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gösterdi (P = 0,04), ***KCCQ-CSS'deki 5 puanlık bir değişikliğin klinik olarak anlamlı kabul edildiğine dikkat edilmeli.***

*Araştırmacıların çalışma sonuçlarına yorumu:* KCCQ-CSS'nin 80 ila 60 puanlarına bakıldığında hayal kırıklığına uğramış olabilir ancak bunlar çok hasta olmayan hastalardır, fayda görmeyeceklerinden asemptomatikten hafif semptomatike kadar hastalar çalışmadan çıkarılmaya çalışılıyor. KCCQ-CSS'si  $\leq 80$  olan hastalar, ileriki aşama 3 denemesi için uygun bir hedef olacaktır

*Yeni İlacın etki mekanizması:* Mitotroplar enerji kullanımını daha verimli bir biçime dönüştürüyor. ninerafaxstat, kardiyak metabolizmayı glikoza doğru kaydırmak için mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunu kısmen inhibe ederek çalışır; bu, kardiyak fonksiyonu artırmak için adenosin trifosfat üretiminin etkinliğini artırır.

IMPROVE-HCM çalışması, ilacın iyi tolere edildiğini gösteren primer faz 2 son noktasına ulaşırken, aynı zamanda kalp fonksiyonunu nasıl etkilediğine dair ipuçları da sağladı.

- İlaça randomize edilen hastalarda fonksiyonel kapasitede olumlu değişiklikler meydana geldi; bu da egzersiz sırasında diyastolik fonksiyonda fonksiyonel değişikliklere yol açmış olabilir.
- Diyastolik fonksiyonun vekil markeri olan sol atriyal boyut da olumlu yönde etkilendi .
- Tüm bu değişikliklerin yalnızca 12 haftalık tedavi gibi nispeten kısa bir sürede meydana geldiğini belirtmek önemlidir bu, ilaca daha uzun süre maruz kalındığında sonuçları daha da düzeltme potansiyelinin altını çiziliyor

## **Safety and Efficacy of Metabolic Modulation With Ninerafaxstat in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy**

Martin S. Maron, Masliza Mahmud, Azlan Helmy Abd Samat, Lubna Choudhury, Daniele Massera, Dermot M.J. Phelan, Sharon Cresci, Matthew W. Martinez, Ahmad Masri, Theodore P. Abraham, Eric Adler, Omar Wever-Pinzon, Sherif F. Nagueh, Gregory D. Lewis, Paul Chamberlin, Jai Patel, Arash Yavari, Hakim-Moulay Dehbi, Rizwan Sarwar, Betty Raman, Ladislav Valkovič, Stefan Neubauer, James E. Udelson, and Hugh Watkins

J Am Coll Cardiol. Apr 08, 2024. Epublished DOI: [10.1016/j.jacc.2024.03.387](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.387)

# Nonobstrüktif Hipertrofik-olmayan Kardiyomiyopati Hastalarda Ninerafaxstat ile Metabolik Modülasyonun Güvenliği ve Etkinliği

## Özet

**Arka plan-** Obstrüktif olmayan hipertrofik kardiyomiyopatide (nHKM) onaylanmış tıbbi tedavi yoktur. Bozulmuş miyokardiyal enerji sistemler (enerjetikler), semptomların ve egzersiz kısıtlamasının potansiyel bir nedenidir. Yeni bir kardiyak mitotrop olan Ninerafaxstat, kardiyak enerjiyi artırır.

**Amaç-** Ninerafaxstat'ın nHCM'deki güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek.

**Metodlar-** HKM ve sol ventriküler (SV) çıkış gradyanı  $<30$  mmHg, ejeksiyon fraksiyonu  $\geq 50$  ve zirve  $VO_2 < 80$  öngörülen hastalar, 12 hafta boyunca ninerafaxstat 200 mg (günde 2 defa) veya plaseboya (1:1) randomize edildi. Birincil son nokta güvenlik ve tolere edilebilirlik ve etkinlik sonuçları da ikincil son noktalar olarak değerlendirildi.

**Bulgular-** nHKM'li toplam 67 hasta 12 merkeze kaydoldu (57 yıl  $\pm$  11,8; %55 kadın). Ninerafaxstat grubunda %11,8 (4/34) ve plasebo grubunda hastaların %6,1'inde (2/33) ciddi yan etkiler meydana geldi.

Başlangıçtan 12 haftaya kadar ninerafaxstat, gruplar arasında -2,1 (%95 GA, -3,4, -0,6; p) en küçük kareler (LS[*least square*]) ortalama farkı ile plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha iyi ventilasyon verimliliği (VE/VCO<sub>2</sub> eğimi) ile ilişkilendirildi. =0,006), pVO<sub>2</sub>'de anlamlı bir fark yok (p=0,9).

- KCCQ-CCS, plaseboya kıyasla ninerafaxstat ile anlamlı düzeyde olmasa da yönsel olarak düzelme gösterdi (LS ortalaması, 3,2 [%95 GA, -2,9, 9,2; p=0,2]), ancak başlangıçta KCCQ-CSS  $\leq 80$  olan 35 hastada post-hoc analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlıydı (LS ortalaması, 9,4 [%95 GA, 0,2, 18,5; p=0,04]).

**Sonuçlar-** Semptomatik nHCM'de miyokard enerjisini hedef alan yeni ilaç tedavisi güvenliydi ve iyi tolere edildi ve semptomatik olarak en sınırlı olanlar arasında daha iyi egzersiz performansı ve sağlık durumuyla ilişkilendirildi. Bulgular, Ninerafaxstat'ın 3. Faz çalışmasında değerlendirilmesini destekliyor