

SEQUOIA-HCM trial

Semptomatik Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopati'de Aficamten Faydalı

SEQUOIA-HCM çalışmasından elde edilen yeni veriler, yeni bir oral ilacın semptomatik obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) hastalarında egzersiz kapasitesinde klinik olarak anlamlı düzeltilmeler sağladığı ve sınırlayıcı semptomların yükünü azalttığını ortaya koydu.

- *Aficamten*, sol ventrikül kontraktilitesini azaltan, araştırma aşamasında olan yeni nesil selektif kardiyak miyozin inhibitörüdür. Önceki faz 2 REDWOOD-HCM çalışmasından elde edilen bulgular, ilacın basınç gradyanlarında klinik açıdan önemli azalmalara yol açtığını ileri sürmüştü. Şimdi, SEQUOIA-HCM'den elde edilen bulgular, aficamten'in bir dizi ölçütlerde faydalar sağladığını gösteriyor.
- *Çalışma Bulguları Avrupa Kardiyoloji Derneği 2024'te Kalp Yetmezliği Derneği'nde sunuldu. Aynı anda The New England Journal of Medicine'de yayınlanan çalışma (yayının özeti aşağıda sunulmuştur), aficamten'in egzersiz kapasitesinde klinik olarak anlamlı düzeltilmelere yol açtığını öne sürüyor.*

Ayrıca, hem hekim hem de hasta tarafından türetilmiş metriklerdeki düzeltilmelere dayanarak kısıtlayıcı semptomların yükünü de azalttı.

Tedavi süresince erken dönemde fonksiyonel, semptomatik güçlü düzeltilmeler ve konjesyonun giderilmesi gözlemlendi. ***Bu düzeltilmeler tedavi süresi boyunca kalıcı oldu.*** Genel olarak SEQUOIA-HCM, ***semptomatik obstrüktif HKC'li hastaların tedavisinde Aficamten'in klinik etkinliğini*** vurguluyor.

Çalışma sonuçları, Aficamtenin semptomları, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini ve ilaca dirençli çıkış yolu obstrüksiyonunu düzeltmede etkili olduğunu göstermektedir.

Bunun gerçekten böyle olup olmadığını söylemek için uzun vadeli verilere ihtiyaç vardır.

Klinik Pratiğe:

Hipertrofik kardiyomiyopati için Miyozin İnhibitörleri

- Çoğu hastada birinci basamak tedavi olarak beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri de dahil olmak üzere yaygın olarak bulunan, kullanımı kolay, uygun maliyetli ajanların kullanılmaya devam edilmesinin ihtiyatlı olduğu (tedbirli ve sağ duyulu) görülmektedir.

- Hastalar semptomatik kalırsa veya bu ilaçlardan dolayı yan etkiler yaşarsa, disopiramid veya kardiyak miyozin inhibitörleri ve invaziv septum redüksiyon tedavisi dahil olmak üzere tüm seçenekler tartışılmalıdır.

- Çalışma sunumunda öncelikle vurgulanan Aficamten sonuçlarının obstrüktif HKM'nin özellikle efor dispnesi ve egzersiz kapasitesinde azalma gibi kısıtlayıcı semptomlarla ilişkili olduğudur, bu da hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiliyor.
- ***Sol ventrikülün hiperkontraktilitesi*** SVÇYO[*sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu*]'yu yönlendirmekten sorumlu önemli bir hastalıkla ilgili mekanizmadır ve bu da hastanın fonksiyonel kapasitesini sınırlayıcı semptomların primer belirleyicisidir. Semptomatik obstrüktif HKM için mevcut birinci basamak tıbbi tedavinin sınırlı etkinliği ve önemli yan etkileri vardır. Bu perspektiften bakıldığında günümüzde hastalığın karşılanmamış bir tedavi ihtiyacı vardır.
- Aficamten'in farmakolojik özellikleri, serum plazma- ilaç konsantrasyonunun izlenmesine gerek kalmadan geniş bir tedavi edici pencere sunar ve minimum ilaç-ilacı etkileşimleri ile hızlı doz ayarlamalarına olanak tanır.
- REDWOOD-HCM çalışmasına dayanarak, SEQUOIA-HCM, halihazırda standart bakım tedavisi gören obstrüktif HKM'li hastaları kaydetti ve onları standart bakım artı Aficamten veya plaseboya rastgele atadı.
- Aficamten 20 mg'lık maksimum doza kadar yükseltilebilen 5 mg'lık bir aficamten dozuyla başlatıldı. Bu doz artışları 2., 4. ve 6. haftalarda gerçekleşti ve ***ekokardiyografik değerlendirmeye*** dayanıyordu. 282 çalışma katılımcısının yaklaşık %40'ı kadındı ve ortalama yaş 59,0 idi. Aficamten ve plasebo grupları iyi dengelenmişti.
 - Primer son nokta, başlangıç seviyesinden 24. haftaya kadar zirve oksijen alımındaki (pVO2) değişimdi; 10 sekonder son nokta arasında, hiyerarşik bir şekilde değerlendirilen, başlangıçtan itibaren kendi kendine bildirilen KCCQ(*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*)-Klinik Özet Puanındaki (CSS [*Clinical Summary Score*]) değişim vardı.
 - Hastalar obstrüktif HKM için tipik arka plan tedavisi görüyordu buna katılımcıların %60'ından biraz fazlası beta blokerler, yaklaşık %30'u kalsiyum kanal blokerleri ve %10'dan biraz fazlası disopiramid dahildi.
 - Çalışma primer son noktasına ulaştı. Plasebo grubunda pVO2'de başlangıç seviyesinden 24. haftaya kadar bir değişiklik olmadı, ancak aficamten grubunda 1,8 mL/kg/dakika'lık anlamlı bir artış oldu (P = .000002). Bu, 24. haftada gruplar arası en küçük kareler ortalaması [*least square mean*] farkının 1,7 mL/kg/dk olmasıyla sonuçlandı.
- Bağlam olarak, önceki veriler ***pVO2'deki her 1 mL/kg/dakika artış için ölüm veya nakil riskinin yaklaşık %18 oranında azaldığını göstermiştir***. bu nedenle aficamten ile görülen artış egzersiz kapasitesindeki bir artış için klinik olarak anlamlı eşiği çok aşmaktadır. Bu etki, hastaların başlangıç beta-bloker kullanımına göre sınıflandırıldığı alt grup da dahil olmak üzere ***önceden belirlenmiş alt grupların her birinde*** görüldü.

24. haftada Aficamten, tüm 10 sekonder son nokta için plaseboda anlamlı derecede daha iyiydi (P < .0001). Valsalva manevrası sonrası **sol ventrikül çıkış yolu gradyanındaki** en küçük kareler ortalama farkı -50 mm Hg, KCCQ-CSS skorundaki en küçük kareler ortalama farkı 7 puandı ve hastaların %34'ü en az bir NYHA fonksiyonel sınıfında başlangıç seviyesine göre düzelmeye yaşadı. Keşifsel analizde (*exploratory analysis*), yoğun bakım grubundaki hastalar, plasebo grubundaki hastalara kıyasla **invaziv septum redüksiyonuna uygun olarak** 78 gün daha az zaman geçirdiler (P < .0001) ve başlangıç seviyesinden 24. haftaya kadar **N-terminal pro-B tipi** natriüretik peptit seviyelerinde %80'lik bir azalma yaşadılar.

SEQUOIA-HCM verilerinin ayrı bir sunumunda, ilaca bağlı gruptaki hastaların %73,9'unun tedaviye başladıktan sonra çok az bir yan etki yaşadığı, plasebo grubunda ise bu oranın %70,7 olduğu belirtilmiştir. Ek olarak, **atriyal fibrilasyon**, aficamten grubundaki hastaların %2,8'inde ve plasebo grubundaki hastaların %2,9'unda deneyimlendi. Palpitasyonlar (Çarpıntı hissi), plasebo grubuna kıyasla, ilaç alan grupta daha yaygındı (%7,0'a karşı %2,9), hipertansiyon da aynı şekilde (%7,7'ye karşı %2,1) görüldü. 24. haftada, **sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu**, plasebo grubuna kıyasla, akut grupta hafifçe daha düşüktü ve en küçük kareler ortalama farkı -%4,8 idi.

Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

Martin S. Maron, M.D., Ahmad Masri, M.D., Michael E. Nassif, M.D., Roberto Barriaes-Villa, M.D., Ph.D., Michael Arad, M.D., Nuno Cardim, M.D., Ph.D., Lubna Choudhury, M.D., +26, for the SEQUOIA-HCM Investigators*
Published May 13, 2024 N Engl J Med 2024;390:1849-1861 VOL. 390 NO. 20
DOI: [10.1056/NEJMoa2401424](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401424)

Semptomatik Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopati için Aficamten

Özet

Arka plan- Obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) hastalarında egzersiz intoleransının ve sınırlayıcı semptomların en önemli belirleyicilerinden biri, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu sonucu oluşan yüksek intrakardiyak basınçtır. Aficamten, kardiyak hiperkontraktiliteyi azaltarak sol ventrikül çıkış yolu gradyanlarını azaltan oral selektif kardiyak miyozin inhibitörüdür.

Metodlar- Bu faz 3, çift kör çalışmada semptomatik obstrüktif HKM'li yetişkinleri rastgele 24 hafta boyunca aficamten (başlangıç dozu, 5 mg; maksimum doz, 20 mg) veya plasebo alacak şekilde atandı; doz ayarlaması ekokardiyografi sonuçlarına göre yapıldı.

- Primer son nokta: Kardiyopulmoner egzersiz testi ile değerlendirilen zirve oksijen alımında başlangıç seviyesinden 24. haftaya kadar olan değişiklikti.
- Önceden belirlenmiş 10 sekonder son nokta (Hiyerarşik olarak test edildi): KCCQ-CSS'de değişiklik, NYHA fonksiyonel sınıfında düzelmeye, Valsalva manevrasından sonra basınç

gradyanında değişiklik, Valsalva manevrasından sonra 30 mm Hg'den düşük bir gradyanın oluşması ve septum redüksiyon tedavisi için uygunluk süresiydi.

- (hepsi 24. haftada değerlendirildi); KCCQ-CSS'deki değişiklik, NYHA fonksiyonel sınıfındaki iyileşme, Valsalva manevrasından sonra basınç gradyanındaki değişiklik ve Valsalva manevrasından sonra 30 mm Hg'den daha düşük bir gradyanın ortaya çıkması (hepsi 12. haftada değerlendirildi); ve 24. haftada kardiyopulmoner egzersiz testi ile değerlendirilen toplam iş yükündeki değişiklik.

Bugular- Toplam 282 hasta randomizasyona tabi tutuldu: 142'si afıcamten grubuna ve 140'ı plasebo grubuna. Ortalama yaşı 59,1 yıldır, %59,2'si erkekti, başlangıç ortalama dinlenme sol ventrikül çıkış yolu gradyanı 55,1 mm Hg idi ve başlangıç ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %74,8 idi.

- 24. haftada, en yüksek oksijen alımındaki ortalama değişim, etkilenen grupta dakikada kilogram başına 1,8 ml (95% güven aralığı [GA], 1,2 ila 2,3) ve plasebo grubunda dakikada kilogram başına 0,0 ml (95% GA, -0,5 ila 0,5) idi (en küçük kareler ortalama gruplar arası fark, dakikada kilogram başına 1,7 ml; %95 GA, 1,0 ila 2,4; P<0,001). **Tüm 10 sekonder son nokta için sonuçlar, plaseboya kıyasla afıcamten ile önemli ölçüde düzeldi.** Olumsuz olayların insidansı iki grupta benzer görünüyordu.

Sonuçlar- Semptomatik obstrüktif HKM'li hastalarda, Afıcamten tedavisi plaseboya kıyasla zirve oksijen alımında önemli ölçüde daha fazla düzelmeye yol açtı.