

# Efficacy and Safety of Aficamten in Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

## Semptomatik Hipertrofik Obstruktif Kardiyomiyopatili Hastalarda Aficamten'in Etkinliği ve Güvenliği

Dr. Tayfur Erdoğdu

Aficamten, klinik geliştirme aşamasında olan selektif küçük molekülü bir kardiyak miyozin inhibitörüdür. Aktif aktin-miyozin çapraz köprülerinin sayısını azaltarak hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) ile ilişkili miyokardiyal hiperkontraktiliteyi baskılar.

Aficamten'in Faz-2 çalışması olan REDWOOD-HCM'den elde edilen 3 kohortta ilaç iyi tolere edilmiş ve tedavi LVOT gradyanlarında azalma, NYHA fonksiyonel sınıfında iyileşme ve kardiyak biyobelirteçlerde azalma ile ilişkilendirilmiştir

REDWOOD-HCM Open Label Extension (OLE)' de ise 5 yıllık bir süre boyunca HCM' li hastalarda aficamtenin uzun vadeli etkinliği ve güvenliği değerlendirilmesi planlanmıştır.

Primer sonlanım noktası, advers olayların insidansı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) %50' nin altına dūřmesi olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanım noktası, aficamtenin sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti (LVOT-G) üzerindeki uzun vadeli etkilerinin ölçümlerini ve kararlı durum farmakokinetiğinin değerlendirmelerini içerir. Deneme ayrıca kardiyak morfoloji, fonksiyon ve fibrozdaki değişiklikleri değerlendirmek için bir kardiyak manyetik rezonans görüntüleme alt çalışmasını da içermektedir.

REDWOOD-HCM OLE'ye girdikten sonra, her hastaya günde bir kez 5 mg ile başlanmış ve ilk altı hafta boyunca yaklaşık iki haftada bir ekokardiyografi kılavuzluğunda doz titrasyonu uygulanmış ve daha sonra yaklaşık olarak on iki haftada bir çalışma ziyaretlerine devam edilmesi planlanmıştır.

REDWOOD-HCM OLE'ye kayıtlı 38 hastanın verileri, 12 haftadır tedavi edilmekte olan 30 hasta ve 24 haftadır tedavi edilmekte olan 19 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Veriler aficamten tedavisinin ortalama dinlenme LVOT-G ve Valsalva LVOT-G' de önemli dūřüşler ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu dūřüşler, tedavinin ilk iki haftası içinde ortaya çıkmaya başlamış, 24 haftalık tedavi boyunca devam etmiştir ve ortalama LVEF' de anlamlı dūřüş izlenmemiştir. Başlangıç ile karşılaştırıldığında New York Kalp Derneđi (NYHA) Fonksiyonel Sınıfı hastaların çoğunda iyileşmiştir (bir veya daha fazla NYHA sınıfı ile iyileşme için  $p < 0,0001$ ) ve hiçbir hastada NYHA Sınıfı kötüleşmemiştir. Ntpro-BNP (başlangıca göre %70 azalma,  $p < 0,001$ ) ve kardiyak troponin (%20 azalma,  $p = 0,002$ ) dahil olmak üzere kardiyak biyobelirteçlerde de önemli gerilemeler olmuştur.

Aficamten ile tedavi, LVEF  $< 50$  nedeniyle bir geçici tedavi kesilmesi ve hiçbir ilaca bağlı olmayan bir geçici düşük titrasyon ile iyi tolere edilmiştir. Her iki hastada aficamten tedavisine tekrar devam edilmiştir.

Disopiramid de dahil olmak üzere medikal tedavi altındaki obstrüktif HCM'li hastaların bu açık etiketli çalışmasında aficamten, LVOT gradyanlarında önemli ve sürekli azalmalarla, kalp yetersizliği semptomlarında önemli iyileşmeyle (hastaların ~ %80'inde  $\geq 1$  NYHA sınıfında iyileşme vardı) ve kardiyak biyobelirteçlerde önemli azalma (NT-proBNP ve hs-cTnI) ile ilişkilendirilmiştir.

Aficamten iyi tolere edilmiştir ve ilacın kalıcı olarak kesilmesini gerektirecek ilaca atfedilen herhangi bir olay yaşanmamıştır. Bu veriler, aficamtenin tedavi etkisinin 6 aya kadar kalıcı olduğunu göstermektedir.

İlacın obstrüktif HCM'li hastalarda faz-3 çalışması (SEQUOIA-HCM) devam etmektedir.