.

Semptomatik Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopati Tedavisinde Aficamten: SEQUOIA-HCM Uluslararası Çok Merkezli Faz 3 Çalışma

Dr. Selda Murat

Hazırlayan: Dr. Selda Murat

Aficamten for the Treatment of Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: SEQUOIA-HCM an international multicenter phase 3 trial

Semptomatik Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopati Tedavisinde Aficamten: SEQUOIA-HCM Uluslararası Çok Merkezli Faz 3 Çalışma

Giriş: Obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) hastalarında egzersiz intoleransının ve semptomların ana belirleyicilerinden biri, sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) obstrüksiyonundan kaynaklanan intrakardiyak basınç yüksekliğidir. Aficamten, kardiyak hiperkontraktiliteyi azaltarak LVOT gradiyentini azaltan oral seçici bir kardiyak miyozin inhibitörüdür.

Yöntem: SEQUOIA-HCM çalışması, semptomatik obstrüktif HKMP'li yetişkinlerde aficamtenin etkinliğini ve güvenliğini plaseboya karşı değerlendiren faz 3, çift kör bir çalışmadır. Çalışmaya Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'da 101 merkezden 282 obstrüktif HKMP'li hasta dâhil edildi. Hastalara ekokardiyografi kılavuzluğunda doz titrasyonu uygulanarak (başlangıç dozu, 5 mg; maksimum doz, 20 mg) 24 hafta boyunca aficamten veya plasebo grubuna randomize edildi. Birincil sonlanım, başlangıç değerlendirmeye göre kıyaslanan, 24. haftada kardiyopulmoner egzersiz testinde elde edilen pik oksijen tüketimindeki (PVO2) değişimdi. İkincil sonlanımlar arasında; KCCQ skorundaki değişim, NYHA sınıfında iyileşme, valsalva ile LVOT gradiyentindeki değişim, valsalvada LVOT gradiyenti <30 mm Hg olan hasta oranı ve invaziv septal redüksiyon için uygunluk zamanlaması yer alıyordu.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 282 hastanın (142'si aficamten grubu ve 140'ı plasebo grubu) ortalama yaşı 59.1 idi. Hastaların, %59.2'si erkekti, başlangıçtaki ortalama istirahat LVOT gradiyenti 55.1 mm Hg ve başlangıçtaki ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %74.8 idi. 24 haftada, PVO2'deki ortalama değişiklik aficamten grubunda 1.8 ml/kg/dak (%95 güven aralığı [GA], 1.2 ila 2.3) iken plasebo grubunda 0.0 ml (%95 GA, -0,5) idi (en küçük kare yöntemi ile gruplar arası fark 1.7 ml/kg/dak [%95 GA 1.0, 2.4; P<0,001] olarak bulunmuştur). Ayrıca, aficamten kullananlarda KCCQ skorunda plaseboya göre ortalama 7 puan daha yüksek sonuç elde edildi (95% CI 5, 10; p<0.0001). 24. haftada ≥1 NYHA sınıf iyileşme oranı aficamten kullananlarda %58.5 iken plasebo kullananlarda %24.3 idi (p<0.0001). Valsalva ile LVOT gradiyentinde; aficamten plaseboya göre ortalama 50 mm Hg daha fazla azalmaya yol açtı (95% GA -57, -44; p<0.0001). Aficamten kullananların %49.3'ünün valsalva da LVOT gradyenti <30 mm Hg'ye ulaşırken, plasebo grubundakilerin %3.6'sı bu değeri elde etti (p<0.0001). Belirlenen tüm ikincil son noktalar için sonuçlar, plaseboya kıyasla aficamten ile önemli ölçüde iyileşti **(Tablo 1).** Olumsuz olayların görülme sıklığı iki grupta benzerdi.

Sonuç: Semptomatik obstrüktif HKMP'li hastalarda aficamten tedavisi, plaseboya göre 24. Haftada PVO2'de anlamlı olarak daha fazla iyileşme sağladı.

Tablo 1: Çalışmanın primer ve sekonder sonlanımları

Primer sonlanım	P değeri
Başlangıç değerine göre 24. haftada PVO2'deki değişim	<0.0001
Sekonder sonlanımlar	
Başlangıç değerine göre 24. haftada KCCQ skorundaki değişim	<0.0001
24. haftada NYHA sınıfında en az 1sınıf iyileşme	<0.0001

Başlangıç değerine göre 24. Haftada valsalvada LVOT gradiyentindeki değişim	<0.0001
24. Haftada valsalvada LVOT gradiyenti <30 mm Hg olan hasta oranı (%)	<0.0001
24 haftalık tedavi sırasında SRT'nin uygun olduğu süre	<0.0001
Başlangıç değerine göre 12. haftada KCCQ skorundaki değişim	<0.0001
12. haftada NYHA sınıfında en az 1 sınıf iyileşme	<0.0001
Başlangıç değerine göre 12. Haftada valsalvada LVOT gradiyentindeki değişim	<0.0001
12. Haftada valsalvada LVOT gradiyenti <30 mm Hg olan hasta oranı (%)	<0.0001
Başlangıçtan 24. haftaya kadar toplam iş yükü değişimi	<0.0001