.

ACACIA-HCM: Semptomatik Nonobstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopatide Afikamten

Dr. Etkin Elifoğlu

ACACIA-HCM: Semptomatik Nonobstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopatide Afikamten

Aficamten for Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

Dr. Etkin Elifoğlu

Arka Plan

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) en sık görülen genetik kardiyomiyopatidir ve olguların önemli bir bölümünü sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) obstrüksiyonunun bulunmadığı nonobstrüktif form oluşturur. Bu hastaların bir kısmında günlük yaşamı kısıtlayan semptomlar bulunmakta, ancak etkinliği kanıtlanmış bir tıbbi tedavi seçeneği yer almamaktadır.

Hastalığın temelinde aşırı aktin–miyozin çapraz köprü oluşumuna bağlı hiperkontraktilite ve diyastolik disfonksiyon yatar. Hemodinamik olarak anlamlı bir obstrüksiyonun yokluğunda klinik tablo; artmış intrakardiyak basınç, mikrovasküler iskemi, azalmış kardiyak rezerv ve bozulmuş miyokardiyal enerjetikten kaynaklanır. Dolayısıyla bu hastalarda tedavi hedefi gradiyenti düşürmek değil, hiperkontraktiliteyi doğrudan azaltmaktır.
Bir kardiyak miyozin inhibitörü olan afikamten, sarkomerde aktin–miyozin çapraz köprülerini azaltarak kontraktiliteyi ve duvar stresini düşürür, diyastolik fonksiyonu iyileştirir. Sığ bir doz–sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) yanıt ilişkisi ve hızlı doz artışına izin veren plazma yarı ömrü ile karakterizedir. Bu popülasyonda olası klinik yarar daha önce bir faz 2 çalışmada gözlenmiştir.

Çalışmanın Amacı

Semptomatik non-obstrüktif HKMP'si olan erişkinlerde afikamtenin plaseboya kıyasla egzersiz kapasitesini ve hastanın bildirdiği sağlık durumunu iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirmektir.

Özellik	Detay
Tasarım	Faz 3, çok uluslu, randomize, çift kör, plasebo kontrollü
Merkez / ülke	160 merkez, 19 ülke
Randomizasyon	1:1; persistan/permanent AF ve intrakaviter obstrüksiyon varlığına göre tabakalandırılmış
Müdahale kolu	Afikamten 5 mg başlangıç; 2., 4. ve 6. haftalarda SVEF'ye göre 5 mg'lık artışlarla maksimum 20 mg
Kontrol kolu	Plasebo
Tedavi süresi	72 haftaya kadar çift kör tedavi + 4 hafta güvenlilik izlemi
Primer değerlendirme	36. hafta
Hasta sayısı	517 (afikamten 258 / plasebo 259)

Destekleyici	Cytokinetics — NCT06081894

Doz artışı, grup ataması bilinmeyen bir kardiyolog tarafından değerlendirilen lokal SVEF ölçümüne dayanılarak yapılmıştır. Çalışma, son katılımcı 36. haftayı tamamlayana ve yaklaşık 200 hasta 52 hafta tedavi alana kadar sürdürülmüştür. Eşlik eden tedavilerde protokol gereği yalnızca klinik endikasyon varlığında değişiklik yapılabilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- 18–85 yaş, semptomatik nonobstrüktif HKMP
- Sol ventrikül diyastol sonu duvar kalınlığı ≥ 15 mm (bilinen hastalık yapıcı mutasyon veya HKMP aile öyküsü varlığında ≥ 13 mm)
- İstirahat SVÇY gradiyenti < 30 mmHg ve Valsalva ile < 50 mmHg
- SVEF ≥ %60

Sonlanım Noktaları

İkili primer sonlanım: Başlangıçtan 36. haftaya (i) Kansas City Kardiyomiyopati Anketi klinik özet skorunda (KCCQ-CSS; 0–100, yüksek skor daha iyi sağlık durumu) iyileşme ve (ii) kardiyopulmoner egzersiz testinde ölçülen pik oksijen tüketiminde (pikVO_2) değişim.

Hiyerarşik sekonder sonlanımlar (sırasıyla):

- NYHA fonksiyonel sınıfında en az bir puan iyileşme
- PikVO_2 ve ventilatuvar verimlilik (VE/VCO_2) bileşik z skorunda değişim
- NT-proBNP düzeyinde geometrik ortalama oransal değişim
- Sol atriyum volüm indeksinde (LAVİ) değişim (başlangıçta AF/flutter olmayanlarda)
- Bağımsız komitece karara bağlanan kardiyovasküler olay bileşiğine kadar geçen süre

Güvenlilik sonlanımları: Advers olaylar, klinik kalp yetersizliği ile birlikte SVEF < %50, SVEF < %40.
Aileler arası tip I hata, önceden belirlenmiş grafiksel çokluk prosedürüyle iki yönlü 0,05 düzeyinde kontrol edilmiştir. Ara analiz yapılmamıştır.

Tablo 1: Hastaların bazal özellikleri

Özellik	Afikamten (n=258)	Plasebo (n=259)
Yaş (yıl)	55,7 ± 16,2	54,5 ± 16,0
Kadın cinsiyet	140 (%54,3)	137 (%52,9)
HKMP aile öyküsü	105 (%40,7)	106 (%40,9)
Patojenik/olası patojenik sarkomer varyantı	124/197 (%62,9)	107/193 (%55,4)
Persistan/permanent AF	20 (%7,8)	19 (%7,3)
Beta bloker	203 (%78,7)	197 (%76,1)
ICD	107 (%41,5)	105 (%40,5)
NYHA sınıf II / III	171 (%66,3) / 84 (%32,6)	183 (%70,7) / 74 (%28,6)
KCCQ-CSS	66,3 ± 16,2	65,0 ± 15,4

NT-proBNP (pg/mL), medyan	906 (508–1529)	893 (492–1609)
PikVO_2 (mL/kg/dk)	18,0 ± 5,3	18,0 ± 5,1
İstirahat SVÇY gradiyenti (mmHg)	9,1 ± 6,1	8,2 ± 4,6
SVEF (%)	67,9 ± 4,0	68,4 ± 3,4
Maksimum duvar kalınlığı (mm)	22,3 ± 5,2	23,1 ± 5,7
LAVİ (mL/m^2)	36,8 ± 10,9	37,5 ± 11,9

Hastaların %85,3'ü zemin HKMP tedavisi almaktaydı. Doz ayarlama fazının sonunda (8. hafta) afikamten kolundaki hastaların %57,8'i 20 mg, %22,9'u 15 mg kullanıyordu.

Primer Sonlanım

Her iki primer sonlanımda da afikamten kolunda istatistiksel anlamlılığa ulaşılmıştır.

Sonlanım (36. hafta)	Afikamten	Plasebo	Fark (%95 GA)	p
KCCQ-CSS değişimi (puan)	11,4 (9,6–13,2)	8,4 (6,6–10,2)	**3,0 (0,5–5,5)**	**0,02**
PikVO_2 değişimi (mL/kg/dk)	0,64 (0,32–0,95)	–0,03 (–0,35–0,28)	**0,67 (0,22–1,11)**	**0,003**

Sekonder Sonlanımlar

NYHA sınıfındaki iyileşme oranı tedavi boyunca afikamten lehine korunmuştur (2. haftada %14'e karşı %12; 36. haftada %44'e karşı %29; 72. haftada %53'e karşı %29). Hiyerarşi LAVİ basamağında kesildiğinden kardiyovasküler olay bileşiği için resmi anlamlılık çıkarımı yapılamaz; çalışma zaten bu sonlanım için güçlendirilmemiştir.

Sonlanım (36. hafta)	Afikamten	Plasebo	Fark (%95 GA)	p
≥ 1 NYHA sınıf iyileşmesi	108 (%41,9)	72 (%27,8)	14,1 puan (6,0–22,2)	**< 0,001**
Egzersiz bileşik z skoru	0,05 (–0,01–0,12)	–0,09 (–0,14 – –0,05)	0,14 (0,07–0,22)	**< 0,001**
NT-proBNP oransal değişim	0,43 (0,39–0,46)	1,00 (0,93–1,08)	Oran 0,43 (0,38–0,47)	**< 0,001**

LAVİ değişimi (mL/m²)	−0,17 (−1,12– 0,79)	1,13 (0,19– 2,08)	−1,30 (−2,64 – 0,04)	**0,06**
İlk KV olaya kadar süre (hafta, RMST)	68,2 (66,2– 70,2)	68,8 (66,9– 70,7)	−0,6 (−3,3 – 2,2)	**bildirilmemiş**

Güvenlilik Sonlanımları

Sonlanım	Afikamten (n=258)	Plasebo (n=258)
Herhangi bir advers olay	207 (%80,2)	217 (%84,1)
Ciddi advers olay	52 (%20,2)	38 (%14,7)
İlacın kalıcı kesilmesine yol açan olay	18 (%7,0)	5 (%1,9)
İlaca ara verilmesine yol açan olay	19 (%7,4)	9 (%3,5)
Ciddi kalp yetersizliği olayı	11 (%4,3)	1 (%0,4)
Yeni başlangıçlı AF	4 (%1,6)	3 (%1,2)
Ventriküler aritmi	7 (%2,7)	12 (%4,7)
SVEF < %50 + klinik kalp yetersizliği	2 (%0,8)	0
SVEF < %40	14 (%5,4)	1 (%0,4)
Ölüm	0	3

SVEF açısından 36. haftadaki gruplar arası fark −%4,4 (%95 GA −5,1 – −3,6) idi. SVEF'nin %50'nin altına inmesi afikamten kolunda 27 (%10,5), plasebo kolunda 2 (%0,8) hastada görüldü ve geri dönüşlü oldu; wash-out döneminden sonra gruplar arası fark −%0,5'e (%95 GA −1,3 – 0,2) geriledi. SVEF < %40 nedeniyle 7 hastada (%2,7) protokol gereği tedaviye ara verildi, bunların 2'sinde ilaç kalıcı olarak bırakıldı.

Sonuç ve Ana Mesajlar

- ACACIA-HCM, semptomatik nonobstrüktif HKMP'de kardiyak miyozin inhibisyonunun ikili primer sonlanımı karşıladığı faz 3 bir çalışmadır.
- Afikamten, 36. haftada hem objektif egzersiz kapasitesini (pikVO_2 +0,67 mL/kg/dk) hem de hastanın bildirdiği sağlık durumunu (KCCQ-CSS +3,0 puan) plaseboya göre anlamlı biçimde iyileştirmiştir.
- NYHA sınıfı, egzersiz bileşik z skoru ve NT-proBNP'de tutarlı ve aynı yönde iyileşme sağlanmıştır (NT-proBNP başlangıcın %43'üne gerilemiştir).
- LAVİ'deki değişim anlamlılığa ulaşmamış (p = 0,06), kardiyovasküler olaylar üzerinde fark gösterilememiştir.
- Geri dönüşlü SVEF azalması afikamten kolunda %10,5 oranındadır; tedavi yakın ekokardiyografik izlem

gerektirmektedir.

Tartışma

Faz 3 tasarım, plasebo kontrolü, 19 ülkeden 517 hastanın alınması, biri objektif biri hasta merkezli olmak üzere iki tamamlayıcı primer sonlanımın seçilmesi, önceden belirlenmiş grafiksel çokluk prosedürü ve kardiyovasküler olayların bağımsız komitece karara bağlanması çalışmanın belirgin güçlü yönleridir. Verilerin akademik bir core laboratuvarda bağımsız olarak doğrulanmış olması da metodolojik güveni artırmaktadır.
Buna karşılık etkinlik yalnızca 36. haftada değerlendirilmiş, yararın kalıcılığı belirsiz kalmıştır. Çalışma kalp yetersizliği hastaneye yatışı veya ölüm gibi sert klinik sonlanımlar için güçlendirilmemiştir. Egzersiz ekokardiyografisi zorunlu tutulmadığından egzersizle indüklenen SVÇY obstrüksiyonu olan hastaların dahil edilmiş olma olasılığı bulunmaktadır; yazarlar alınan hastaların profilinin (Valsalva sonrası ortalama gradiyent <12 mmHg, yüksek NT-proBNP, hafif dilate sol atriyum) bunu olası kılmadığını belirtmektedir. KCCQ-CSS hasta tarafından bildirilen bir sonlanımdır ve çift körlüğe rağmen artık ölçüm değişkenliğine açıktır.

Klinik Yorum

ACACIA-HCM, tıbbi tedavi seçeneği bulunmayan bir hasta grubunda tutarlı bir etkinlik sinyali ortaya koymaktadır. Bulguların en güçlü yanı iç tutarlılığıdır: hastanın bildirdiği sağlık durumu, hekimin değerlendirdiği NYHA sınıfı, objektif egzersiz ölçütleri ve NT-proBNP aynı yönde değişmiş; ilaç kesildikten sonra semptomların plasebo düzeyine dönmesi de etkinin ilaca bağımlı olduğunu desteklemektedir.
Bununla birlikte istatistiksel anlamlılık ile klinik anlamlılığı ayırmak gerekir. KCCQ-CSS'de 3,0 puanlık ve pikVO_2'de 0,67 mL/kg/dk'lık gruplar arası farklar küçüktür ve güven aralıklarının alt sınırları oldukça düşüktür (0,5 puan ve 0,22 mL/kg/dk); bireysel olarak hastada hissedilecek yararın öngörülmesi güçtür. NT-proBNP'deki belirgin azalma bir biyobelirteç sonucudur ve tek başına prognostik yarar kanıtı değildir; kardiyak yapıya ilişkin tek hiyerarşik sonlanım olan LAVİ ise anlamlılığa ulaşmamıştır.

Bu nedenle afikamten, semptomatik nonobstrüktif HKMP'de umut verici fakat henüz etkinliği kanıtlanmış standart tedavi konumunda olmayan bir seçenek olarak değerlendirilmelidir. Sistolik fonksiyonda geri dönüşlü azalma ve ciddi kalp yetersizliği olaylarındaki artış, düzenli ekokardiyografik izlem gerektiren bir tedavi profiline işaret etmektedir. Klinik uygulamaya yansıması için yararın kalıcılığına, kötü klinik sonlanımlara ve daha geniş popülasyonlardaki güvenlilik verilerine ihtiyaç vardır.