



**ESC Congress**  
**The Digital Experience**  
**#ESCCongress**



## Congreso Europeo de Cardiología

# Mavacamten para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva sintomática Estudio EXPLORER-HCM

### Introducción

La miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) se caracteriza por una hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) no justificada por factores hemodinámicos, asociada con una obstrucción dinámica del tracto de salida del VI (TSVI), la cual genera insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del VI (FEVI) preservada y un importante deterioro de la calidad de vida. Hasta la actualidad, el tratamiento médico es inespecífico y tiene una eficacia limitada para aliviar los síntomas.

El Mavacamten (MYK-461) es un fármaco inhibidor de la miosina cardíaca que inhibe la formación excesiva de puentes cruzados de miosina-actina y reduce la contractilidad miocárdica. En estudios clínicos y preclínicos, ha reducido los biomarcadores de estrés de la pared cardíaca, disminuyó la hipercontractilidad cardíaca y aumentó la distensibilidad cardíaca. El presente estudio de Fase III, **EXPLORER-HCM** (1), evalúa la eficacia y seguridad de Mavacamten en humanos como primer tratamiento específico para la MCHO sintomática.

### Objetivo:

Evaluar la eficacia y seguridad de Mavacamten en el tratamiento de MCHO sintomática.

### Métodos:

-Diseño: Estudio multicéntrico randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 68 centros cardiovasculares en 13 países

-Población: pacientes mayores de 18 años con MCHO (Hipertrofia ventricular con espesor de pared de  $\geq 15$  mm o  $\geq 13$  mm en MCH familiar, con gradiente del TSVI  $\geq 50$  mmHg en reposo, ejercicio o Valsalva) y clase funcional (CF) II o III de la New York Heart Association (NYHA), con

FEVI  $\geq 55\%$ , saturación de oxígeno en reposo  $\geq 90\%$  y ser capaz de realizar una Prueba de ejercicio Cardiopulmonar (PECP).

-Criterios de exclusión: Se excluyeron pacientes con trastornos infiltrativo o de almacenamiento conocidos, QTc  $> 500$  mseg, tratamiento previo con agentes oncológicos cardiotoxicos, o antecedentes dentro de los 6 meses previos a la selección de síncope, taquicardia ventricular (TV) sostenida, muerte súbita, descarga apropiada del cardiodesfibrilador implantable (CDI), fibrilación auricular (FA) sin anticoagulación y/o sin control adecuado de su frecuencia, o reducción septal invasiva (miectomía quirúrgica o ablación percutánea con alcohol). Asimismo, no se incluyeron pacientes con tratamiento combinado con betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio, o que han recibido el implante de CDI en los 2 meses anteriores a la selección.

-Aleatorización: Mavacamten oral una vez al día o placebo durante 30 semanas.

-Protocolo: Mavacamten se inició con una dosis de 5 mg, que pudo aumentarse en 2,5 mg a 15 mg en dos oportunidades (semanas 8 y 14) según el gradiente de TSVI residual (hasta llegar a  $>30$  mmHg), la concentración plasmática del fármaco (entre 350 ng/mL y 700 ng/mL) y la FEVI detectados (se discontinuó si FEVI menor a 50%). Se realizó Holter de 48 h al inicio del estudio y en las semanas 12 y 26.

### Puntos finales evaluados

El punto final primario (PFP) incluyó la mejoría clínica y funcional a la semana 30 del inicio del tratamiento, definida como:

- Aumento en el consumo miocárdico de oxígeno pico (pVMO2)  $\geq 1,5$  ml/kg/min y una mejoría de la CF según la NYHA
- Aumento en el pVMO2  $\geq 3,0$  ml/kg/min sin empeoramiento de la CF según la NYHA

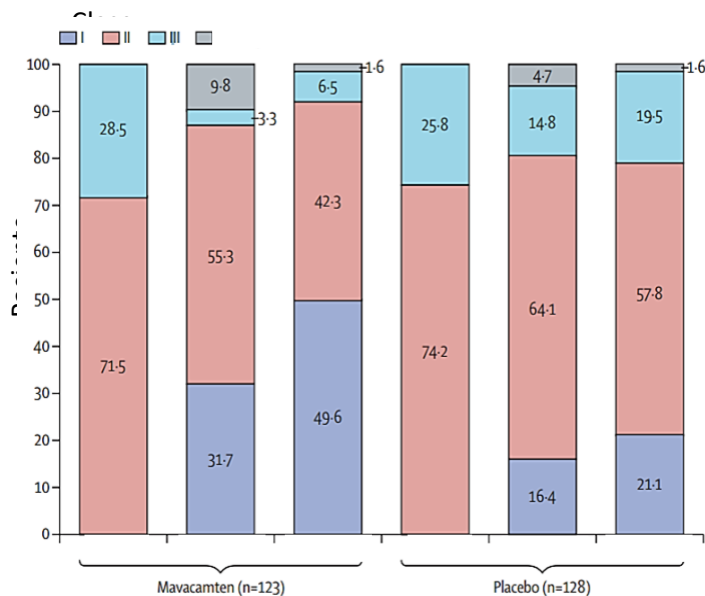
Los puntos finales secundarios (PFS) incluyeron el descenso en el gradiente del tracto de salida del VI (TSVI), la mejoría en la CF de la NYHA, el aumento del pVMO2 y la mejoría en la calidad de vida evaluados por el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) y el *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath subscore* (HCMSQ-SoB)

Los puntos finales exploratorios incluyeron variables fisiopatológicas y de laboratorio como biomarcadores cardíacos

### **Resultados**

Entre el 30 de mayo de 2018 y el 12 de julio de 2019, se incluyeron 251 pacientes con MCHo que fueron asignados aleatoriamente a Mavacamten (n=123; 49%) o placebo (n=128; 51%), de los cuales el 97% completó el período de tratamiento del estudio (30 semanas). La mitad de los pacientes eran adultos de edad media, con similares características basales en ambos grupos, con excepción de una menor proporción de hombres y de FA y mayor NT-proBNP basal en el grupo Mavacamten (tabla 1). El 73% se encontraban en CF II al inicio del estudio, y 92% estaban medicados con betabloqueantes o bloqueantes cálcicos.

En este estudio, se demostró una diferencia estadísticamente significativa del PFP a favor del Mavacamten (37% vs 17%; IC 95%: 8,7-30,1; p = 0.0005), con mejoría de la CF un 34% superior al placebo (65% vs 31.25%; IC 95%: 22,2-45,4; p  $< 0.0001$ ). El 50% de los pacientes tratados con Mavacamten logró mejorar su CF a 1 (sólo el 21% con placebo). La mejoría en la CF de NYHA se observó en la rama Mavacamten desde las primeras semanas de la aleatorización (**Figura 1**).



**Figura 1: Clase funcional según NYHA en ambas ramas según tiempo y rama de tratamiento (%).**  
**(Modificado de referencia #1). NYHA: New York Heart Association**

En cuanto a los PFS, se demostró una mayor reducción del gradiente del TSVI posterior al ejercicio ( $-36$  mm Hg, IC 95%  $-43.2$  a  $-28.1$ ;  $p < 0.0001$ ), mayor aumento en el pVMO2 ( $+ 1.4$  mL/kg por min,  $0.6$ - $2.1$ ;  $p = 0.0006$ ), y mejoría significativa en los resultados de las encuestas KCCP ( $+ 9.1$ , IC 95%:  $5.5$ - $12.7$ ;  $p < 0.0001$ ) y HCMSQ-SoB ( $-1.8$ , IC 95%  $-2.4$  a  $-1.2$ ;  $p < 0.0001$ ). El 27% ( $n=32$ ) de los pacientes en el grupo Mavacamten presentó una reducción el gradiente del TSVI a menos de 30 mmHg encontrándose simultáneamente en CF I. Además, redujo el gradiente a  $< 50$  mm Hg en un 53% más de pacientes en comparación con placebo, lo cual resulta fundamental ya que se trata del umbral para las terapéuticas invasivas en esta patología.

En cuanto a variables exploratorias, no se observaron diferencias en frecuencia cardíaca o presión arterial, aunque se detectaron 1.5 a 2 veces más episodios de TV en el grupo placebo en los sucesivos Holter de 48 hs efectuados. La reducción de NT-proBNP con Mavacamten fue 80% mayor que con placebo, y un 41% mayor en el caso de la Troponina I ultrasensible.

El beneficio del fármaco en el PFP y los PFS se extendieron a todos los subgrupos pre especificados, independientemente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el uso de betabloqueantes, la FEVI basal, la VF basal o los valores de NT-proBNP, aunque pareciera ser

menor en pacientes con betabloqueantes previos. El 65% de los pacientes con Mavacamten presentaban betabloqueantes de base, y se les prescribió un bloqueante cálcico no dihidropiridínico a la mayoría restante (solamente 4 pacientes con Mavacamten y 16 con placebo no presentaban ninguno de estos fármacos). En pacientes sin bloqueo  $\beta$  concomitante, el efecto beneficioso del Mavacamten sobre el PFP fue mayor, tanto en el pVMO2 medio como en la mejoría de la CF, lo cual se mantuvo tras ajustar por covariables de la línea de base.

Mavacamten fue bien tolerado y demostró resultados de seguridad similares a los del placebo, siendo los principales efectos adversos FA, miocardiopatía por stress y FEVI menor a 50% en la semana 30 de tratamiento que fue transitoria y reversible tras 8 semanas de lavado del fármaco (-3,9% vs -0,01%; IC 95%: -5.5 a -2.5). Un paciente presentó muerte súbita en el grupo placebo.

## Discusión

El tratamiento con Mavacamten fue bien tolerado y superior al placebo para el PFP y los PFS, con importante reducción del gradiente del TSVI, mejoría de los síntomas y de la tolerancia al ejercicio en pacientes con MCHo. Además, el novedoso score HCMSQ-SoB, diseñado específicamente para evaluar la carga sintomática en pacientes con MCH, mostró un efecto favorable del Mavacamten sobre el bienestar subjetivo, confirmado asimismo por el KCCQ-CSS. **La denominada respuesta completa (reducción del gradiente del TSVI a menos de 30 mmHg y encontrarse en CF I) fue claramente superior con este fármaco, lo que demuestra que podría ser capaz de mejorar la calidad de vida y reducir la indicación de cirugía o intervención percutánea septal.**

El beneficio clínico se mantuvo aún en pacientes bajo tratamiento con bloqueadores  $\beta$  o antagonistas del calcio, aunque con menor beneficio en quienes se encontraban medicados con los mismos, lo cual era esperable en términos de CF y frecuencia cardíaca durante la evaluación del pVMO2. Sin embargo, la mejoría con Mavacamten en la pendiente VE/VCO2, un parámetro de la PECP independiente de la frecuencia cardíaca, no fue influido por el uso de bloqueadores  $\beta$ .

El impacto positivo de Mavacamten en la reducción temprana (desde la semana 4 del inicio del tratamiento) del NT-proBNP y la Troponina, clásicamente asociados con mal pronóstico en MCH, apoyan la consistencia del beneficio clínico demostrado en la cohorte global y en múltiples subgrupos preespecificados. Asimismo, la reducción de dichos biomarcadores fue informado previamente en el estudio MAVERICK-HCM en MCH no obstructiva, lo que sugiere que la reducción del gradiente del TSVI no justifica completamente los beneficios demostrados este estudio.

Cabe destacar que dicho estudio no evaluó el impacto del fármaco en parámetros duros como mortalidad cardiovascular o por todas las causas, así como tampoco internaciones por IC, por lo que al momento solo disponemos de beneficios claros en parámetros fisiopatológicos que clásicamente se relacionan mal pronóstico y muerte.

En cuanto a los efectos adversos, la reducción de la FEVI por debajo de 50% observada en algunos pacientes con Mavacamten fue transitoria, desapareciendo tras la suspensión del fármaco, aunque resulta mandatorio la evaluación de la FEVI en forma seriada tras su inicio y titulación. El mismo razonamiento podría aplicar al dosaje del fármaco en plasma para monitorizar que no se encuentre en valores presumiblemente deletéreos para la función cardíaca, como se efectuó en el protocolo del estudio.

En este sentido, algunos puntos permanecen aún sin respuesta, como titular y monitorizar la dosis en cada paciente, que criterios de selección debemos tener en cuenta para el inicio de

Mavacamten, y si la presencia de insuficiencia mitral o alteraciones genéticas específicas pueden favorecer el deterioro de la FEVI en los pacientes tratados

Este estudio presenta algunas limitaciones, a destacar la exclusión de pacientes con síntomas de reposo, la baja representación de pacientes jóvenes y como mencioné anteriormente la no evaluación de mortalidad e internaciones por IC. Sin embargo, esperamos que algunos de estos puntos puedan ser resueltos en evaluaciones a largo plazo del Mavacamten, el primer fármaco específico en MCHo.

### **Mensajes finales**

En conclusión, el tratamiento con Mavacamten en pacientes con MCHo disminuyó el gradiente del TSVI, mejoró la capacidad funcional y los síntomas, reflejados además en parámetros fisiopatológicos clave como el pVMO2, el NT-proBNP y la Troponina, independientemente del uso concomitante de betabloqueantes o bloqueantes cálcicos. Se requieren estudios en pacientes con MCH no obstructiva, estudios que evalúen mortalidad cardiovascular e internaciones por insuficiencia cardíaca, así como estudios con seguimiento a largo plazo para apoyar estos resultados.

**Link:** [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31792-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31792-X/fulltext)



**Scatularo Cristhian Emmanuel, MD**

Cardiologo Universitario

Miembro del grupo Líderes Emergentes de la Sociedad Interamericana de Cardiología  
*Consejo de Miocardiopatías de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)*

### **Referencias**

1. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et als. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. Published Online August 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)