

slibné, hlavními limitacemi byla malá velikost vzorku (n = 12 na konci studie) a nerandomizovaný design (15).

EXPLORER-HCM

Pivotní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie fáze III zkoumala účinek mavakamtenu u 251 symptomatických pacientů s HCM s obstrukcí LVOT ve 13 zemích světa. Účastníci byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě mavakamtenem v dávce 2,5–15 mg denně (n = 123) nebo placebem (n = 128), a to po dobu 30 týdnů.

Terapie mavakamtenem vedla ke zmírnění obstrukce LVOT, zvýšení zátěžové kapacity a zlepšení funkční klasifikace dle NYHA o > 1 třídu. V rameni s mavakamtenem bylo pozorováno zvýšení pVO₂ o ≥ 1,5 ml/kg/min a zlepšení NYHA o ≥ 1 třídu nebo zvýšení pVO₂ o > 3,0 ml/kg/min bez zhoršení NYHA u 37 % pacientů oproti 17 % v placebovém rameni (p = 0,0005) po 30 týdnech léčby. KCCQ vykázalo vyšší skóre u pacientů užívajících mavakamten. Dotazník u hypertrofické kardiomyopatie (*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptoms Questionnaire Shortness-of-Breath*) po 30 týdnech léčby ukázal také snížené skóre u pacientů, kterým byl podáván mavakamten, což ukazuje, že mavakamten zmírnil frekvenci a závažnost dušnosti. Kromě toho bylo u pacientů léčených mavakamtenem pozorováno hluboké snížení NT-pro BNP, a to až o 80 %.

Z hlediska bezpečnosti a tolerance se u pacientů, kterým byl podáván mavakamten, vyskytly podobné nežádoucí účinky jako u pacientů ve skupině s placebem. Vyšší frekvence byla reportována u závratí a synkop, které však pravděpodobně neměly arytmiický charakter. Jeden účastník v rameni s placebem zemřel na náhlou smrt během studie. Celkově se u 7 pacientů v rameni s mavakamtenem a u 2 pacientů v rameni s placebem rozvinulo snížení LVEF pod 50 %. U všech 7 pacientů se LVEF stabilizovala po ukončení podávání mavakamtenu. Šest pacientů, tři z každé skupiny, podstoupilo dočasné přerušování léčby, protože splnili předem definovaná kritéria pro změny QT intervalu. Nedošlo k žádnému dočasnému přerušování kvůli plazmatickým koncentracím mavakamtenu > 1 000 ng/ml (9).

VALOR-HCM

Další zajímavé výsledky přinesla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III VALOR-HCM, která po dobu 16 týdnů srovnávala působení mavakamtenu (v dávce 2,5–15 mg denně u 56 pacientů) s placebem (n = 56), dohromady tedy u 112 pacientů doporučených k redukční ablacii septa (SRT). Na konci studie byla v rameni s mavakamtenem SRT stále vhodná pro 18 % pacientů, zatímco v placebovém rameni to bylo 77 % (p < 0,0001). U pacientů také bylo pozorováno snížení pozátěžového gradientu LVOT o 37 mmHg a zlepšení NYHA o ≥ 1 třídu u 41 % pacientů. U 2 pacientů léčených mavakamtenem bylo hlášeno snížení EF LK na < 50 %, z něhož se po vysazení léčiva na dobu 4 týdnů zotavili. Pacienti na mavakamtenu měli obecně vyšší skóre KCCQ-23, v průměru 80 versus 67 u placeba. Co se týče nežádoucích účinků, ve skupině s mavakamtenem nebyla zjištěna žádná ventrikulární tachykardie ve srovnání s 9,1 % ve skupině s placebem. Mírné nežádoucí účinky byly vyšší u pacientů užívajících mavakamten proti placebu. U žádného pacienta nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky kromě 2 pacientů zmíněných výše (16).

Údaje o dlouhodobější účinnosti a bezpečnosti: MAVALTE

MAVALTE je aktuálně probíhající, dávkově zaslepená rozšířená studie (dlouhodobá bezpečnostní rozšířená studie mavakamtenu u dospělých), která je provedena u pacientů, kteří dokončili buď MAVERICK-HCM, *proof-of-concept* studii u neobstrukční HCM (studie fáze 2 mavakamtenu u dospělých se symptomatickou neobstrukční hypertrofickou kardiomyopatií), nebo zmíněnou EXPLORER-HCM. Tato studie byla navržena tak, aby vyhodnotila dlouhodobá data u pacientů s HCM užívajících mavakamten, včetně frekvence a závažnosti nežádoucích a závažných nežádoucích příhod během 5 let, a prokázal dlouhodobý benefit mavakamtenu u HCM. Je na místě opět zdůraznit, že hlavní zkoušející a další personál jsou zaslepeni vůči dávkování mavakamtenu, nicméně jsou si vědomi aktivní léčby. Aktuálně byly zveřejněny pouze průběžné výsledky z MAVALTE a pravděpo-

dobně určí klinické použití mavakamtenu v budoucí praxi (17).

Zařazení do současné palety léčiv

Mavakamten je v současné době registrovaný ve formě perorálních tobolek o různé síle (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg) a schválený k léčbě symptomatické obstrukční HCM u dospělých pacientů s NYHA třídy II–III. Bioekvivalence mezi jednotlivými silami nebyla potvrzena v bioekvivalenční studii u lidí; proto je zakázáno použít víc tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít jedna tableta s náležitou silou dávky. Je zde nutno podotknout, že většina účastníků výše zmíněných studií užívala zároveň s mavakamtenem obvyklou terapii HCM.

Hlavní princip při dosavadní léčbě HCM byl tradičně zaměřen na zmírnění symptomů. K dispozici jsou pokyny pro postupný přístup k možnostem farmakologické a invazivní léčby. Současné farmakologické doporučení preferují jako počáteční léčbu negativní chronotropní léky (nevasodilatační betablokátory a nedihydropyridinové blokátory kalciového kanálu).

Pro počáteční léčbu pacientů s obstrukční HCM jsou betablokátory a blokátory kalciových kanálů účinné a bezpečnější než jiné léčebné intervence. Tento přístup však vychází z výsledků retrospektivních studií. Neexistují dosud žádné studie, které by přímo porovnávaly betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů s jinými terapiemi nebo mezi sebou navzájem (18). Malé studie zaznamenaly příznivé účinky betablokátorů. Většina důkazů podporujících užívání betablokátorů u pacientů s HCM je odvozena od jeho příznivého účinku na zmírnění velikosti gradientu LVOT při cvičení, což bylo prokázáno v malé studii (19). Použití nedihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů k léčbě obstrukční HCM je založeno na zkušenostech, pravděpodobném mechanismu účinku a malých studiích provedených před více než 30 lety (20, 21). U pacientů s obstrukční HCM mohou nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů snižovat obstrukci a spotřebu kyslíku myokardem prostřednictvím snížení srdeční frekvence a inotropie a prostřednictvím zlepšení srdeční mikrovaskulární funkce. Zkušenosti s jinými blokátory kalciových kanálů u obstrukční HCM jsou však omezené.