

HOCM und Amyloidose: Etabliertes und Neues

Prof. Dr. med. Simon Greulich | Kardiologie und Angiologie, Uniklinikum Tübingen



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Interessenskonflikte

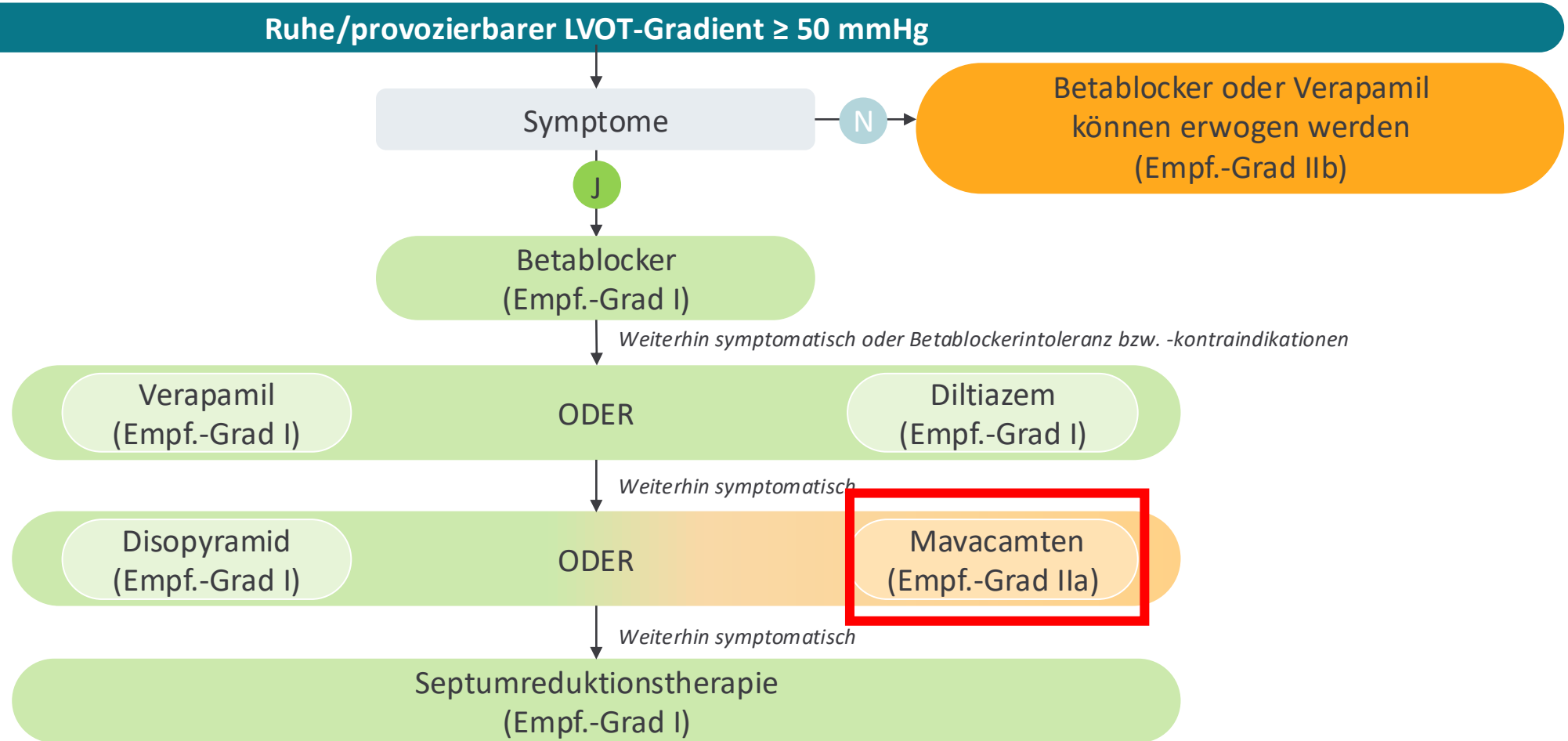
Honorare für Vorträge bzw. Beratung:

AstraZeneca, Alnylam, Apontis, Bayer, Bracco, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Glaxo Smith Kline, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Behandlung der linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion



Behandlung der linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Nicht-vasodilatierende Betablocker, titriert bis zur maximal tolerierten Dosis, werden als Therapie der 1. Wahl zur Behandlung von Symptomen bei Patient:innen mit Ruhe- oder provozierbarer ^a LVOTO empfohlen.	I	B

Hypothesis of Beta Blocker Effect in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy



^aProvokation mit Valsalva-Manöver, körperlicher Belastung (im Stehen) oder oralen Nitraten (bei nicht möglicher Belastung); ^bDas QTc-Intervall sollte während der Aufdosierung von Disopyramid überwacht und die Dosis reduziert werden, wenn es 500 ms überschreitet.

ATPase, Adenosintriphosphatase; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOTO, linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion.

Adaptiert nach Arbelo E, et al. Eur Heart J 2023; 10.1093/eurheartj/ehad194



Behandlung der linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Nicht-vasodilatierende Betablocker, titriert bis zur maximal tolerierten Dosis, werden als Therapie der 1. Wahl zur Behandlung von Symptomen bei Patient:innen mit Ruhe- oder provozierbarer ^a LVOTO empfohlen.	I	B
Verapamil oder Diltiazem, titriert bis zur maximal tolerierten Dosis, werden zur Behandlung von Symptomen bei Patient:innen mit Ruhe- oder provozierbarer ^a LVOTO und Betablockerintoleranz bzw. -kontraindikationen empfohlen.	I	B
Disopyramid ^b , titriert bis zur maximal tolerierten Dosis und in Ergänzung zu einem Betablocker (oder, wenn dies nicht möglich ist, mit Verapamil oder Diltiazem), wird empfohlen zur Behandlung von Symptomen bei Patient:innen mit Ruhe- oder provozierbarer ^a LVOTO.	I	B
Der kardiale Myosin-ATPase-Inhibitor (Mavacamten), der unter echokardiographischer Überwachung der LVEF auf die maximal verträgliche Dosis titriert wird, sollte zur Symptomverbesserung zusätzlich zu einem Betablocker (oder, falls dies nicht möglich ist, zu Verapamil oder Diltiazem) bei erwachsenen Patient:innen mit Ruhe- oder provozierbarer ^a LVOTO erwogen werden.	IIa	A

^aProvokation mit Valsalva-Manöver, körperlicher Belastung (im Stehen) oder oralen Nitraten (bei nicht möglicher Belastung); ^bDas QTc-Intervall sollte während der Aufdosierung von Disopyramid überwacht und die Dosis reduziert werden, wenn es 500 ms überschreitet.

ATPase, Adenosintriphosphatase; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOTO, linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion.

Adaptiert nach Arbelo E, et al. Eur Heart J 2023; 10.1093/eurheartj/ehad194



Behandlung der linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Der kardiale Myosin-ATPase-Inhibitor (Mavacamten), der unter echokardiographischer Überwachung der LVEF auf die maximal verträgliche Dosis titriert wird, sollte als Monotherapie bei symptomatischen Patient:innen mit Ruhe- oder provozierbarer ^a LVOTO und Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Betablocker, Verapamil/Diltiazem oder Disopyramid erwogen werden.	IIa	B
Oral oder i.v. gegebene Betablocker und Vasokonstriktoren sollten bei Patient:innen mit schwerer provozierbarer ^a LVOTO und akutem Lungenödem, die nicht auf Flüssigkeitszufuhr ansprechen, erwogen werden.	IIa	C
Disopyramid, titriert bis zur maximal tolerierten Dosis, kann als Monotherapie erwogen werden zur Behandlung von Symptomen bei Patient:innen mit Ruhe- oder provozierbarer ^a LVOTO, bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Betablocker und Verapamil/Diltiazem besteht.	IIb	C
Betablocker oder Verapamil können in ausgewählten Fällen bei <i>asymptomatischen</i> Patient:innen mit Ruhe- oder provozierbarer ^a LVOTO erwogen werden, um den LV-Druck zu reduzieren.	IIb	C
Der vorsichtige Einsatz von niedrig-dosierten Diuretika zur Behandlung der symptomatischen LVOTO kann in Erwägung gezogen werden, um eine Belastungsdyspnoe zu bessern.	IIb	C

^aProvokation mit Valsalva-Manöver, körperlicher Belastung (im Stehen) oder oralen Nitraten (bei Unmöglichkeit der Belastung).

ATPase, Adenosintriphosphatase; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOTO, linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion.

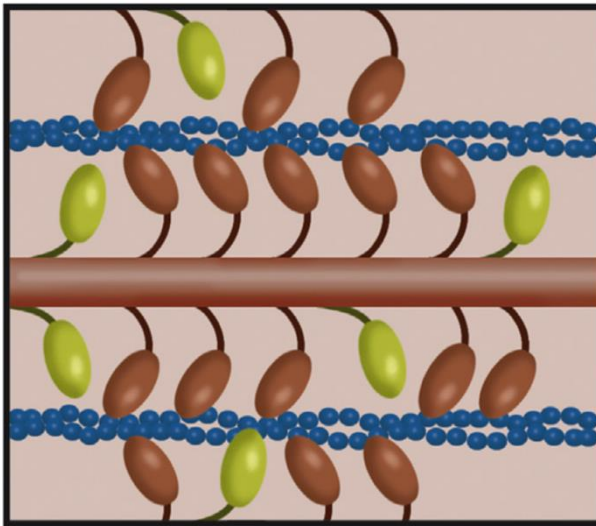
Adaptiert nach Arbelo E, et al. Eur Heart J 2023; 10.1093/eurheartj/ehad194



Pathomechanismus HOCM: Myosin-Aktin-Querbrücken bilden sich im Übermaß

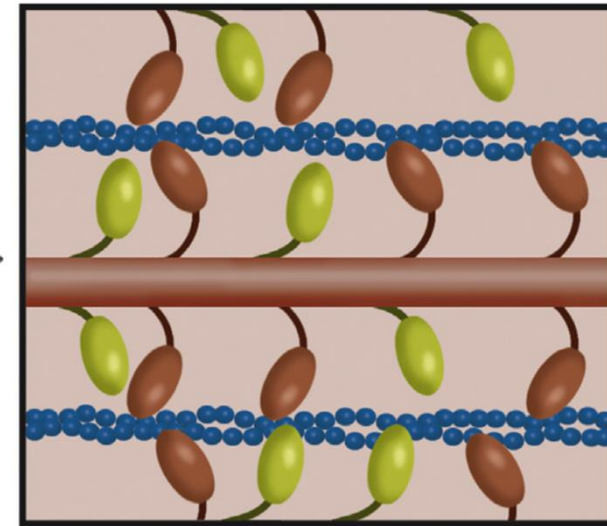
CENTRAL ILLUSTRATION Mechanism of Action of Mavacamten, a Cardiac Myosin Inhibitor

HCM Sarcomere



- Hypercontractility
- Impaired relaxation
- Altered myocardial energetics

HCM Sarcomere with Mavacamten



- Reduces myosin-actin cross bridges
- Attenuates hypercontractility and improves compliance and energetics



EXPLORER-HCM: Studienüberblick

EXPLORER-HCM war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3 in 68 klinischen Herz-Kreislauf-Zentren in 13 Ländern^{1,2}

Primäres Ziel:

- Vergleich der Wirkung einer 30-wöchigen Behandlung mit Mavacamten versus Placebo bezogen auf das klinische Ansprechen, bestehend aus körperlicher Leistungsfähigkeit und klinischen Symptomen, bei Patient:innen mit symptomatischer obstruktiver HCM^{1,2}

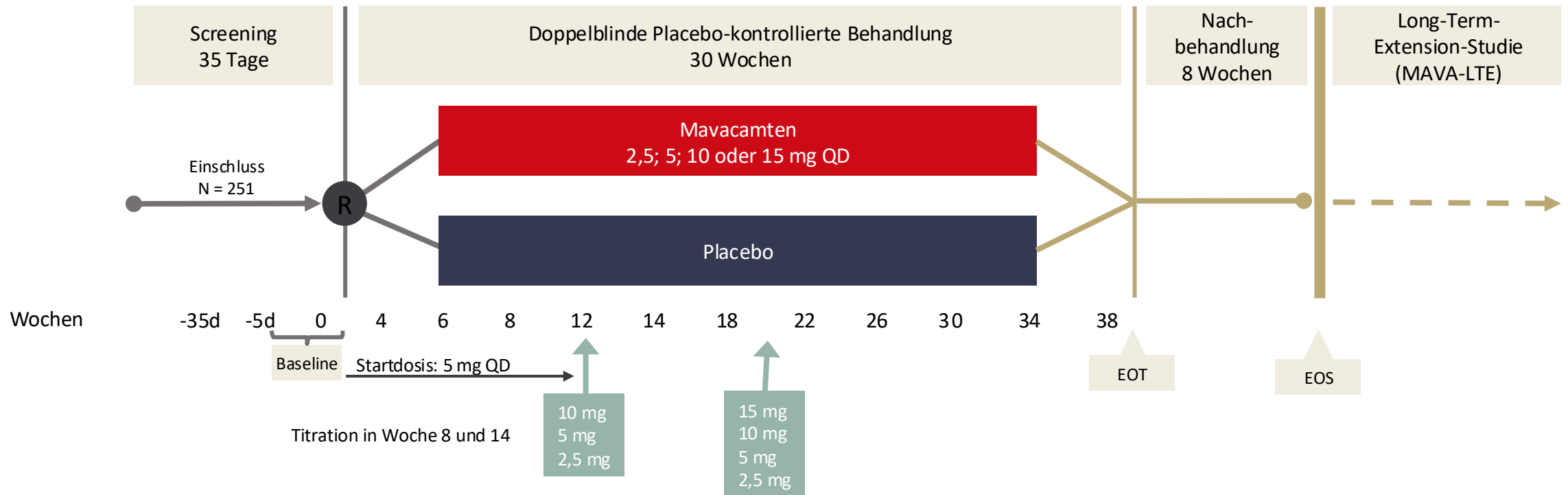
Sekundäre Ziele der Studie waren:

- Vergleich der Wirkung von Mavacamten versus Placebo auf die Symptome und die LVOT-Obstruktion mittels Doppler-Echokardiographie
- Vergleich der Wirkung von Mavacamten versus Placebo auf die körperliche Leistungsfähigkeit, klinische Symptome und PROs
- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Mavacamten



EXPLORER-HCM: Studiendesign

Patient:innen mit LVOT-Gradient ≥ 50 mm Hg und NYHA-Klasse II bis III wurden 1:1 randomisiert auf 1 x tgl. Mavacamten oral (Startdosis 5 mg mit zwei-stufiger Dosistitration) oder Placebo



Kriterien für temporären Abbruch: LVEF < 50% , Plasmakonzentration > 1.000 ng/mL, exzessive QTcF-Verlängerung

d: Tag(e); EOS: Studienende; EOT: Ende der Behandlung; HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie; LTE: Langzeitverlängerung; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion;

LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; NYHA: New York Heart Association ; QD: jeden Tag; QTcF: QT-Intervall korrigiert nach Fridericia-Formel.

1. Ho CY et al. *circ Heart Fail* 2020;13. doi: 10.1161/cirCHEARTFAILURE.120.006853. 2. Olivetto I et al. *Lancet* 2020;396:759–769. 3. Olivetto I, et al. **Oral presentation at ESC Congress 2020 – The Digital Experience**; August 29–September 1, 2020.



EXPLORER-HCM: Studiendesign

Primärer kombinierter Endpunkt

Änderung von Baseline bis Woche 30		Peak VO2		NYHA-Klasse
ODER	Komponente 1	$\geq 1,5 \text{ mL/kg/min}$	<i>und</i>	Reduktion von ≥ 1 Klasse
	Komponente 2	$\geq 3,0 \text{ mL/kg/min}$	<i>und</i>	Keine Verschlechterung
Der Primäre Endpunkt kann <u>entweder</u> durch Komponente 1 <u>oder</u> 2 erreicht werden				



EXPLORER-HCM: Studiendesign

Primärer kombinierter Endpunkt

Änderung von Baseline bis Woche 30		Peak VO ₂		NYHA-Klasse
ODER	Komponente 1	≥ 1,5 mL/kg/min	<i>und</i>	Reduktion von ≥ 1 Klasse
	Komponente 2	≥ 3,0 mL/kg/min	<i>und</i>	Keine Verschlechterung
Der Primäre Endpunkt kann <u>entweder</u> durch Komponente 1 <u>oder</u> 2 erreicht werden				

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte mit Veränderung von Baseline bis Woche 30 in:

- LVOT-Gradient nach Belastung
- Peak VO₂
- Patient:innen mit Verbesserung ≥ 1 NYHA-Klasse
- KCCQ-CSS
- HCMSQ-SoB Sub-Score

Präspezifizierte Explorative Wirksamkeitsendpunkte mit Änderung von Baseline bis Woche 30 in:

- Anteil der Patient:innen mit NYHA I und allen LVOT-Gradienten < 30 mm Hg
- Anteil der Patient:innen mit Verbesserung im LVOT-Gradienten
- Serumkonzentration kardialer Biomarker (NT-proBNP, hs-cTnI)



EXPLORER-HCM: Baseline-Charakteristika

Charakteristika	Mavacamten (n = 123)	Placebo (n = 128)
Alter, Jahre, Mittelwert (SD)	58,5 (12,2)	58,5 (11,8)
Weibliches Geschlecht, n (%)	57 (46)	45 (35)
Kaukasier, n (%)	115 (93)	114 (89)
Hintergrund HCM-Therapie, n (%)		
β-Blocker	94 (76)	95 (74)
Calciumantagonisten	25 (20)	17 (13)
NYHA-Klasse, n (%)		
II	88 (72)	95 (74)
III	35 (28)	33 (26)
VHF in Vorgeschichte, n (%)	12 (10)	23 (18)
Peak VO ₂ , mL/kg/min, Mittelwert (SD)	18,9 (4,9)	19,9 (4,9)
NT-proBNP, geometrischer Mittelwert, ng/L (CV%) ^a	777 (136)	616 (108)
HCM genetische Testung, n (%)	90 (73)	100 (78)
Pathogene/wahrscheinlich pathogene HCM Genvariante — n/N getestet (%)	28/90 (31)	22/100 (22)

^aDaten fehlen für 3 Patienten in der Mavacamten-Gruppe und 2 Patienten in der Placebo-Gruppe. CV%, Variationskoeffizient, definiert als Verhältnis aus Standardabweichung zum Mittelwert.

CV%: Variationskoeffizient; HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie; NT-proBNP: N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association ; Peak VO₂: maximal erreichte VO₂; SD: Standardabweichung; VHF: Vorhofflimmern..

Olivotto I et al. *Lancet* 2020;396:759–769.



EXPLORER-HCM: Baseline Echoparameter

Echokardiographieparameter Mittelwert (SD)	Mavacamten (n = 123)	Placebo (n = 128)
LVEF, %	74 (6)	74 (6)
Maximale linksventrikuläre Wanddicke, mm	20 (4)	20 (3)
LVOT-Gradient in Ruhe, mm Hg	52 (29)	51 (32)
LVOT-Gradient bei Valsalva, mm Hg	72 (32)	74 (32)
LVOT-Gradient nach Belastung ^a , mm Hg	86 (34)	84 (36)
Linksatrialer Volumenindex ^b , mL/m ²	40 (12)	41 (14)

^aDaten fehlen für 1 Patient in der Mavacamten-Gruppe und 1 Patienten in Placebo-Gruppe. ^bDaten fehlen für 1 Patient in der Mavacamten-Gruppe.
HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; SD: Standardabweichung.
Olivetto I et al. *Lancet* 2020;396:759–769.



EXPLORER-HCM: Primärer kombinierter Endpunkt

■ Mavacamten (n = 123)

■ Placebo (n = 128)

$\Delta 19,4\%^1$
(95%-KI 8,7 bis 30,1)
 $p = 0,0005$

37%

n = 45

17%

n = 22

Primärer kombinierter Endpunkt²

Entweder Zunahme Peak VO₂ um $\geq 1,5$ ml/kg/min mit Verbesserung ≥ 1 NYHA-Klasse **oder** Zunahme Peak VO₂ $\geq 3,0$ ml/kg/min ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse

$\Delta 19,3\%^1$
(95%-KI 9,0 bis 29,6)

33%

n = 41

14%

n = 18

Endpunkt-Komponente 1

Endpunkt-Komponente 1:

Zunahme Peak VO₂ um $\geq 1,5$ ml/kg pro min **und** Verbesserung der NYHA-Klasse um ≥ 1

Endpunkt-Komponente 2:

Zunahme Peak VO₂ um $\geq 3,0$ ml/kg pro min **und** keine Verschlechterung der NYHA-Klasse

$\Delta 12,6\%^1$
(95%-KI 3,4 bis 21,9)

24%

n = 29

11%

n = 14

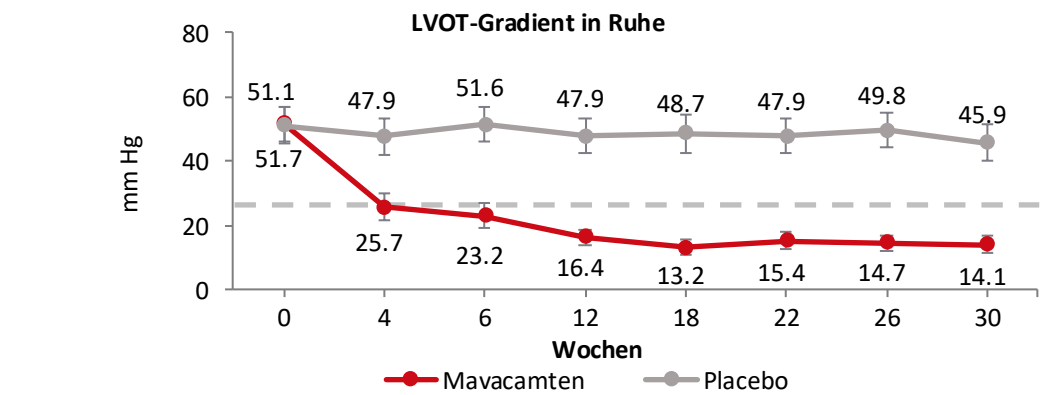
Endpunkt-Komponente 2

¹Modellgeschätzte mittlere Differenzen der kleinsten Quadrate wurden für kontinuierliche Variablen angegeben ² Patient:innen mit einem nicht bewertbaren primären Endpunkt wurden als Non-Responder betrachtet; die Ansprechraten wurden mit dem N-Wert als Nenner berechnet, Δ : Differenz; **NYHA**: New York Heart Association; **K**: Konfidenzintervall; Peak VO₂: maximal erreichte VO₂; modifiziert nach Olivotto I et al. *Lancet* 2020;396:759–769.



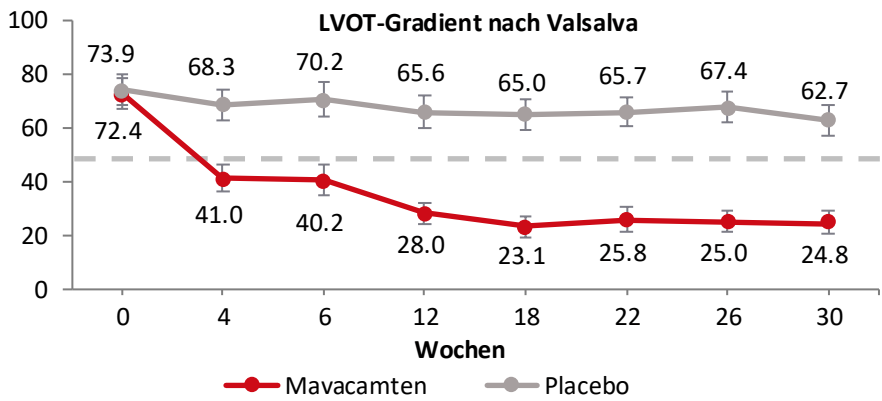
EXPLORER-HCM: Ergebnisse

	Mavacamten (n = 123) n (%)	Placebo (n = 128) n (%)	Differenz (95%-KI) p-Wert
Primärer kombinierter Endpunkt	45 (37)	22 (17)	19,4 (8,7 bis 30,1) 0,0005
≥ 1,5 mL/kg/min und Reduktion von ≥ 1 NYHA-Klasse	41 (33)	18 (14)	19,3 (9,0 bis 29,6)
ODER			
≥ 3,0 mL/kg/min und Keine Verschlechterung	29 (24)	14 (11)	12,6 (3,4 bis 21,9)
<u>BEIDES</u> ≥ 3,0 mL/kg/min Steigerung des Peak VO ₂ UND Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Klasse	25 (20)	10 (8)	12,5 (4,0 bis 21,0) 0,0005 ^{2,a}



Anzahl der Patient:innen bei Visite

Mavacamten	123	119	119	118	116	118	120	117
Placebo	128	121	122	125	122	125	125	123



Anzahl der Patient:innen bei Visite

Mavacamten	123	117	118	118	116	118	120	117
Placebo	128	119	119	125	122	125	124	124

KI: Konfidenzintervall; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; NYHA: New York Heart Association ; Peak VO₂: maximal erreichte VO₂.
Olivotto I, et al. *Lancet* 2020;396:759–769; Saberi et al. *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):606–608.



EXPLORER-HCM: Übersicht sekundäre Endpunkte

	Mavacamten (n = 123)	Placebo (n = 128)	Differenz ^a (95%-KI) p-Wert
LVOT-Gradient nach Belastung, n ^b	117	122	
Änderung von Baseline bis Woche 30, mm Hg, Mittelwert (SD)	-47 (40)	-10 (30)	-35,6 (-43,2 bis -28,1) < 0,0001
Peak VO ₂ , n ^b	120	125	
Änderung von Baseline bis Woche 30, mL/kg/min, Mittelwert (SD)	1,40 (3,1)	-0,1 (3,0)	1,4 (0,6 bis 2,1) 0,0006
Verbesserung um ≥ 1 NYHA Klasse, n^b	123	128	
Verbesserung von Baseline bis Woche 30, n (%)	80 (65)	40 (31)	34 (22 bis 45) < 0,0001
KCCQ-CSS, n ^b	92	88	
Änderung von Baseline bis Woche 30, Mittelwert (SD)	13,6 (14,4)	4,2 (13,7)	9,1 (5,5 bis 12,7) < 0,0001
HCMSQ-SoB, n ^b	85	86	
Änderung von Baseline bis Woche 30, Mittelwert (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)	-1,8 (-2,4 bis -1,2) < 0,0001

^afür kontinuierliche Variablen Modell der kleinsten mittleren Abweichungsquadrate verwendet. ^bn Anzahl analysierbar für sekundäre Endpunkte basierend auf der Verfügbarkeit der Werte bei Baseline und bei Woche 30. HCMSQ-SoB: HCM Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath subscore; KCCQ-CSS: Kansas city Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score; HCMSQ-SoB: HCM Questionnaire Shortness-of-Breath; KCCQ-CSS: Kansas city Cardiomyopathy Questionnaire - Clinical Summary Score; KI: Konfidenzintervall; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; NYHA: New York Heart Association ; SD: Standardabweichung; Olivetto I et al. *Lancet* 2020;396:759–769.



EXPLORER-HCM: Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse bis Woche 30 (Behandlungsphase)

Unerwünschte Ereignisse	Mavacamten (n = 123)	Placebo (n = 128)
Patient:innen mit ≥ 1 behandlungsbedingte UE, n (%)	108 (88)	101 (79)
Gesamtanzahl schwerer UE	11	20
Patient:innen mit ≥ 1 schweren UE, n (%)	10 (8)	11 (9)
Patient:innen mit schweren kardialen UE, n (%)		
Vorhofflimmern	2 (2)	4 (3)
Stresskardiomyopathie	2 (2)	0
Herzversagen	0	1 (1)

- 97% der Patient:innen nahmen bis Woche 30 an der Studie teil
- 3 Patient:innen brachen aufgrund eines UE ab: 2 auf Mavacamten, 1 auf Placebo
- Keine Patient:in hat die Teilnahme aufgrund reduzierter LVEF oder Symptomen einer Herzinsuffizienz widerrufen²
- Kardiale schwere unerwünschte Ereignisse traten bei jeweils 4 Patient:innen in der Mavacamten- und der Placebogruppe auf
- 1 Patient:in in der Placebogruppe erlitt einen plötzlichen Herztod



Mavacamten-Studien (Fortsetzung)

pivotal Phase 3	EXPLORER-HCM N = 251	Dosisfindung, Sicherheit und Effektivität von oralem Mavacamten bei Patienten mit HOCM	doppel-blind randomisiert
beobachtend	MAVA-LTE N = 231	Längerfristige Sicherheit und Effektivität von oralem Mavacamten bei Patienten mit HCM und HOCM	doppel-blind hinsichtlich Dosis
Phase 3	VALOR-HCM N = 108	Effektivität von oralem Mavacamten zur Verhinderung einer SRT bei Patienten mit HOCM	doppel-blind randomisiert



MAPLE-HCM: Aficamten vs metoprolol as monotherapy for symptomatic obstructive HCM

Background:

- oHCM is characterized by a hypercontractile left ventricle, hypertrophy, and LVOT obstruction, resulting in limiting symptoms and reduced exercise capacity¹
- Aficamten is an investigational, next-in-class cardiac myosin inhibitor that targets the underlying pathophysiology of HCM by reducing myocardial hypercontractility
- When added to patients with oHCM who are symptomatic despite treatment with standard of care, aficamten has been shown to:
 - Increase exercise capacity^{2,3}
 - Reduce symptom burden⁴
 - Normalize LVOT gradients^{2,5}
 - Reduce the number of patients who are eligible for septal reduction therapy²
 - Improve cardiac biomarkers⁶ and cardiac structure and function^{5,7}

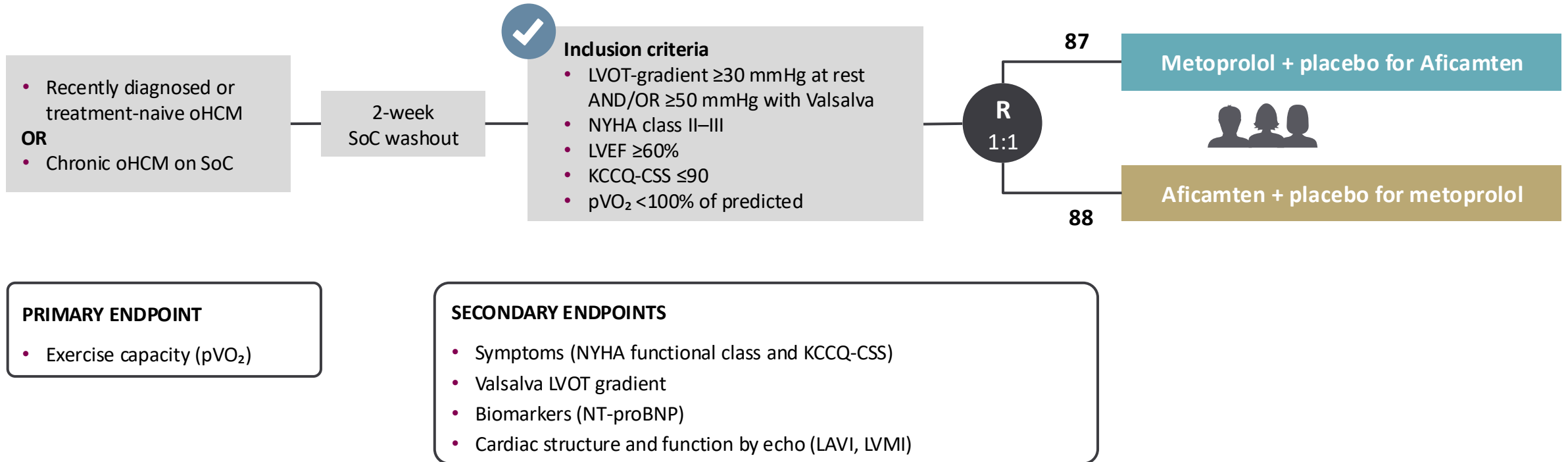
Objective:

- Evaluate the safety and efficacy of aficamten monotherapy compared with metoprolol monotherapy in patients with symptomatic oHCM



MAPLE-HCM

Study Design



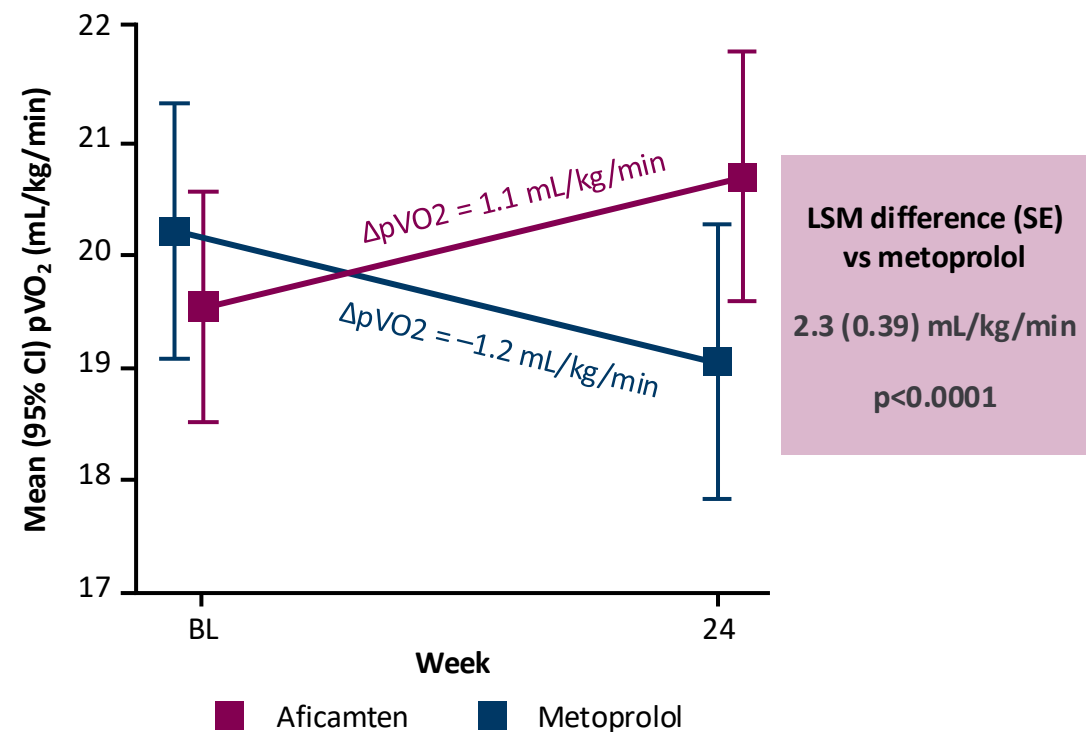
CPET, cardiopulmonary exercise testing; echo, echocardiogram; LAVI, left atrial volume index; LVMI, left ventricular mass index; pVO_2 , peak oxygen uptake.



MAPLE-HCM

Primary and secondary endpoints

Mean change in pVO₂ from baseline to week 24



Overview of all secondary endpoints

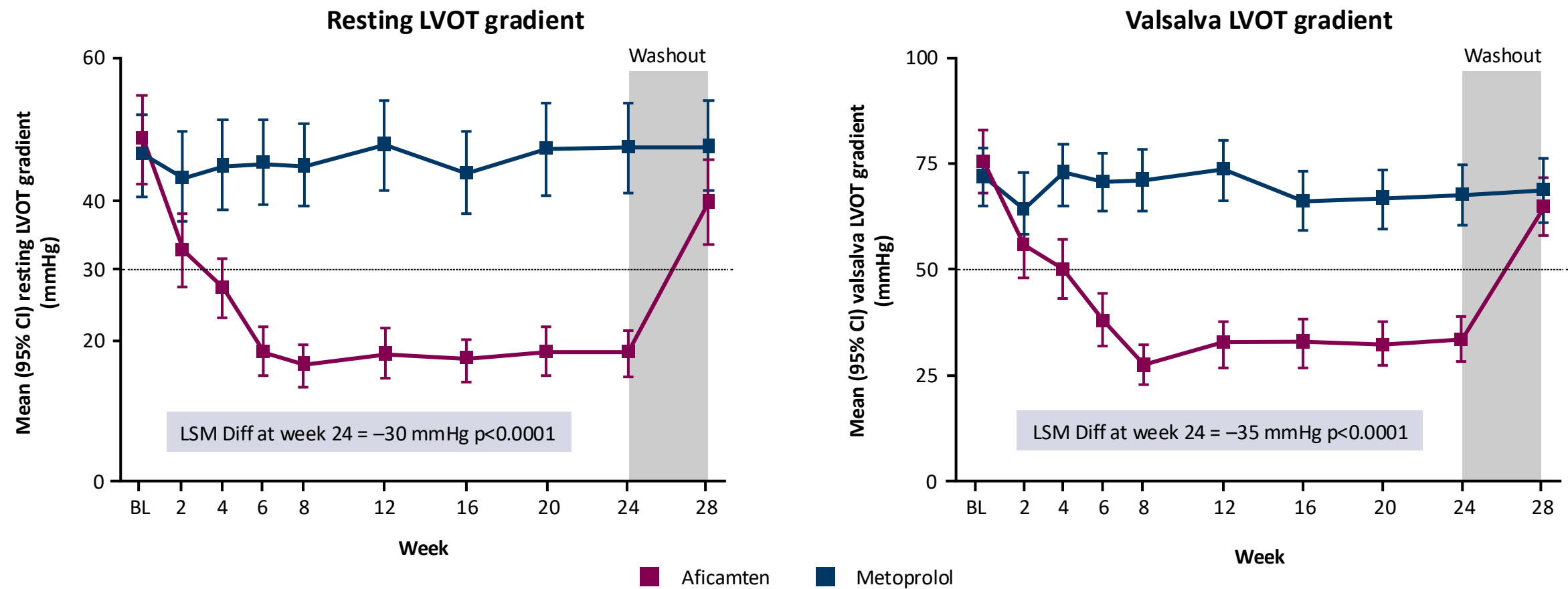
	Secondary endpoint	p-value
1	Proportion of patients with ≥1 class improvement in NYHA functional class from baseline to week 24	<0.001
2	Change in KCCQ-CSS from baseline to week 24	<0.002
3	Change in NT-proBNP from baseline to week 24	<0.0001
4	Change in post-Valsalva LVOT gradient from baseline to week 24	<0.0001
5	Change in LAVI from baseline to week 24	<0.0001
6	Change in LVMI from baseline to week 24	0.163

Δ, change; BL, baseline; pVO₂, peak oxygen uptake; LSM, least squares mean; SE, standard error; LAVI, left atrial volume index; LVMI, left ventricular mass index;



MAPLE-HCM

Secondary endpoints – Change in LVOT obstruction at week 24



The gray dashed lines indicate the thresholds for resting (30 mmHg; left panel) and post-Valsalva (50 mmHg; right panel) LVOT gradient for oHCM.

oHCM, obstructive HCM.



MAPLE-HCM

Safety

Safety measure	Aficamten (n=88)	Metoprolol (n=87)
Patients with any SAE	7 (8.0)	6 (6.9)
Patients with any AE that led to early treatment withdrawal of aficamten or metoprolol*	1 (1.1)	3 (3.4)
Patients with AE that led to temporary interruption of aficamten or metoprolol	1 (1.1)	1 (1.1)
Patients with dose reduction due to adverse events	1 (1.1) [#]	4 (4.6) [†]
Patients with ≥1 dose down-titration	4 (4.5) [‡]	26 (29.9) [°]
Mean (SD) change in LVEF at week 24 vs baseline	-5.3% (4.7)	-0.50% (3.7)
LVEF <50% by core lab	1 (1.1) [^]	0

Values are n (%) if not specified otherwise.

*In the aficamten group, one patient had sudden death after a brief viral illness. In the metoprolol group, AEs leading to early treatment discontinuation were ischemic stroke, hypotension, and fractured humerus due to fall. [#]In the aficamten group, 1 patient had a dose reduction due to dizziness. [†]In the metoprolol group, 4 patients had dose reductions due to lightheadedness (n=2), bradycardia (n=1), and fatigue (n=1).[‡]**In the aficamten group, 3 patients had 4 down-titration events due to low-read LVEF <50% (n=3), and one due to an AE (n=1).** [°]In the metoprolol group, 26 patients had 31 down-titration events due to SBP <90 mmHg (n=15), HR <50 bpm (n=15), and AE (n=4).

[^]No associated AE with LVEF <50%.

Garcia-Pavia P, et al. N Engl J Med 2025; doi 10.1056/NEJMoa2504654; [Epub ahead of print].
 Garcia-Pavia P. | Hot Line 2. ESC 2025.



MAPLE-HCM

Conclusions

- In patients with symptomatic oHCM, 24 weeks of treatment with aficamten monotherapy was superior to metoprolol monotherapy, with statistically significant and clinically meaningful improvements in:
 - Primary endpoint of exercise capacity (measured by pVO₂)
 - Secondary endpoints of symptoms (NYHA class and KCCQ-CSS), Valsalva LVOT gradient, NT-proBNP, and structural remodeling (LAVI)
- Despite strong evidence of on-target hemodynamic effects with metoprolol (HR and SBP), there was no decrease in mean LVOT gradient at rest or with Valsalva
- Aficamten treatment was well tolerated

CPET, cardiopulmonary exercise testing; echo, echocardiogram; LAVI, left atrial volume index; oHCM, obstructive HCM; pVO₂, peak oxygen uptake.



Zusammenfassung medikamentöse Therapie HOCM

first line nach wie vor Betablocker (ggf. Calcium-Antagonisten)

Je nach LVEF auch Herzinsuffizienzmedikation

Myosin-Inhibitor Mavacamten: zugelassen, vielversprechende Substanz – muss seinen Nutzen auch in der täglichen klinischen Anwendung unter Beweis stellen. Wichtig: Genaue Medikamentenanamnese und Beachtung etwaiger Wechselwirkungen/KI

Myosin-Inhibitor Aficamten: 02/26 von europäischer Kommission zugelassen; vielversprechende Substanz

Engmaschige ambulante kardiologische Kontrollen



PAST...

- ✓ AL most frequent CA type

- ✓ Single phenotype of RCM, concentric LV thickness and low ECG voltages

- ✓ Thought to be a rare disease

- ✓ Biopsies always needed for diagnosis (Invasive)

- ✓ No/Few treatments



PAST...

✓ AL most frequent CA type

✓ Single phenotype of RCM, concentric LV thickness and low ECG voltages

✓ Thought to be a rare disease

✓ Biopsies always needed for diagnosis (Invasive)

✓ No/Few treatments

PRESENT

→ ATTR most frequent CA type

→ Heterogeneous phenotype: diverse LVEF, LV thickness and ECG findings

→ Not SO rare

→ Non-invasive diagnosis possible in many patients

→ New treatments available



Spezifische Therapie ATTR Amyloidose

Lebertransplantation:

An Bedeutung verloren: invasiv, Organmangel, Gefahr Progress durch Ablagerung von Wildtyp-Transthyretin an vorbestehende Ablagerungen.

TTR Stabilisatoren:

Hemmen Dissoziation des Transthyretin-Tetramers in Monomere und Dimere und verhindern so ihre Ablagerung als Amyloidfibrillen.

TTR Silencer:

„Gene silencer“ inhibieren die hepatische Synthese des auslösenden Transthyretin-Proteins durch mRNA-Interferenz.

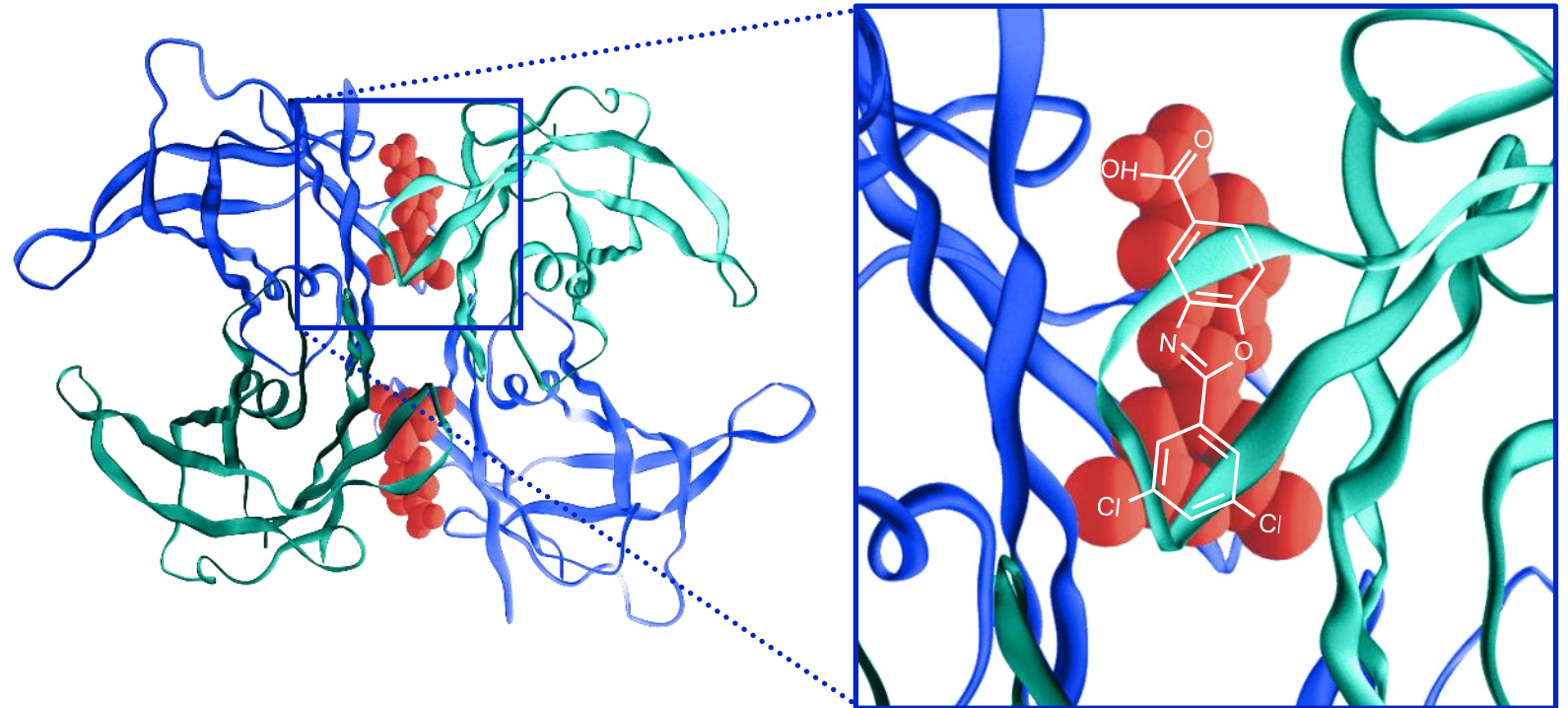


Spezifische Therapie kardiale ATTR Amyloidose: Tafamidis

Stabilisator

- ▶ Tafamidis ist ein oral angewendeter Inhibitor der TTR-Tetramer-Dissoziation.¹
- ▶ Tafamidis bindet an der Thyroxin-Bindestelle des TTR-Tetramers, stabilisiert dieses und verhindert die Fibrillen-Bildung.^{1,2}

Kristallstruktur der Tafamidis-Bindung an TTR



3D-Bändermodell des TTR-Tetramers mit gebundenem Tafamidis. Die vier TTR-Monomere sind einzeln gefärbt.

Vergrößerung: Tafamidis gebunden an eine der T4-Bindestellen.

Adaptiert nach 1. Maurer MS et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003815; 2. Bulawa CE et al. Proc Natl Acad Sci 2012;109:9629–9634

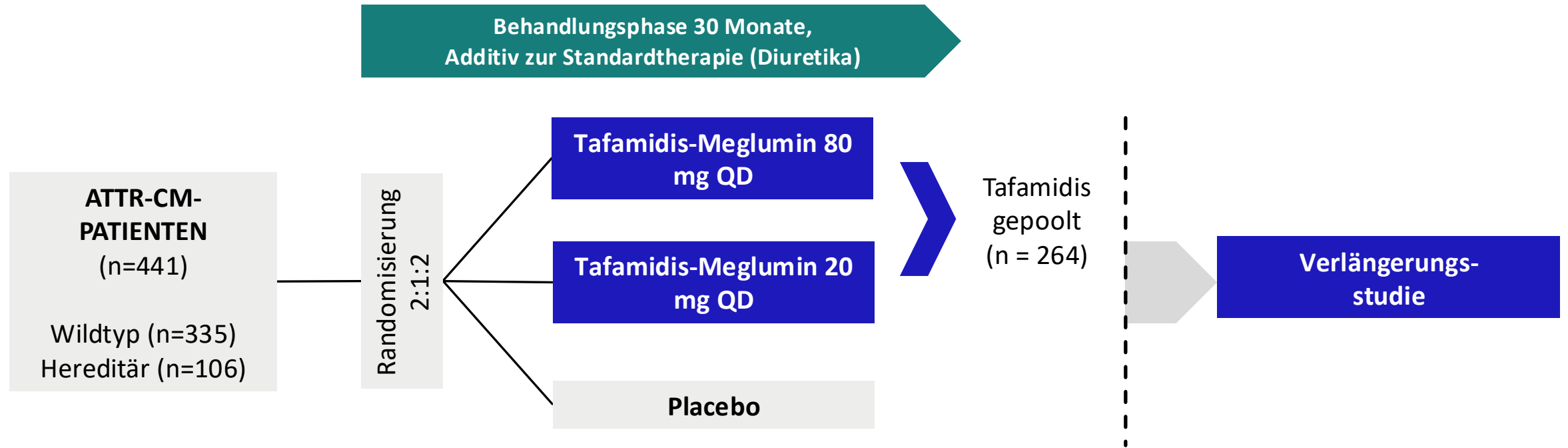
Tafamidis 61 mg ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (**ATTR-CM**).
Tafamidis 61mg entspricht 80 mg Tafamidis-Meglumin.

Tafamidis-Meglumin 20mg ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer **Polyneuropathie im Stadium 1**, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.



Tafamidis: ATTR-ACT Studiendesign

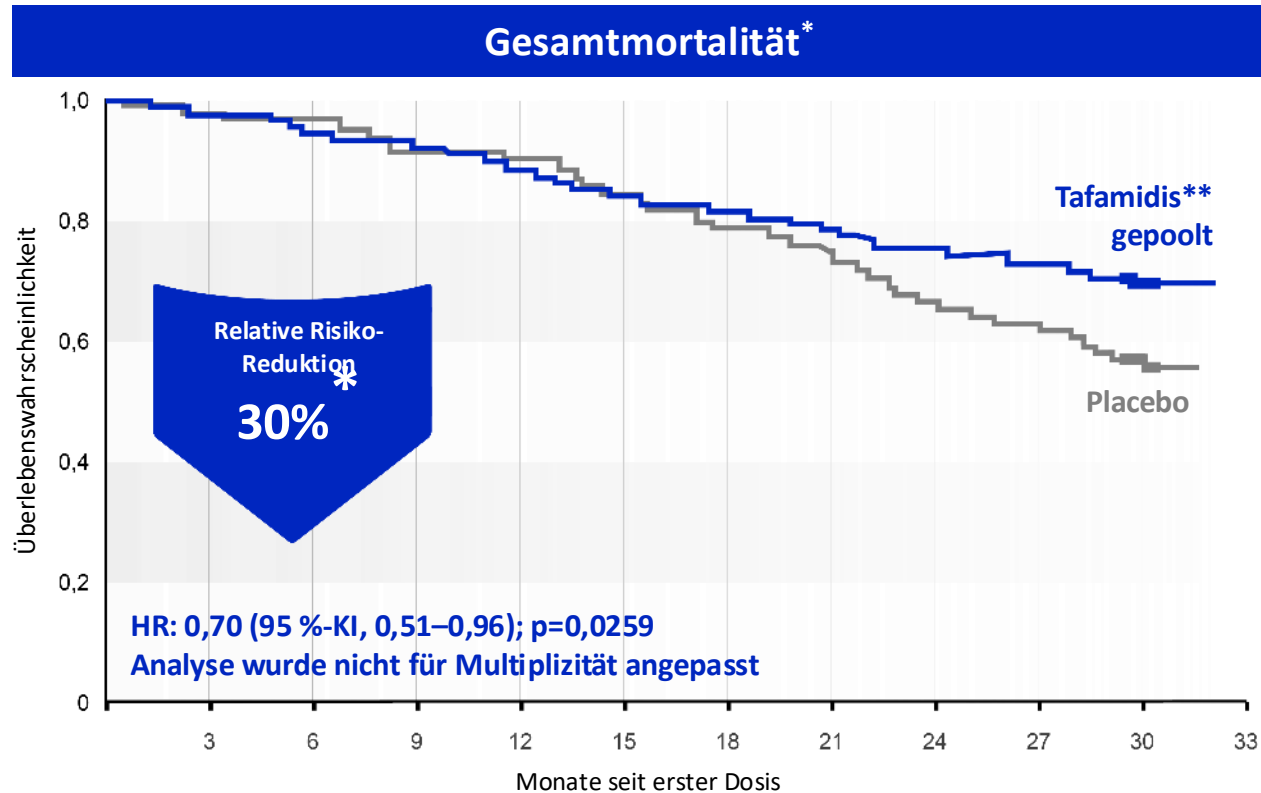
Multizentrische, internationale, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte, 3-armige Phase-III-Studie an **441 Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM¹**



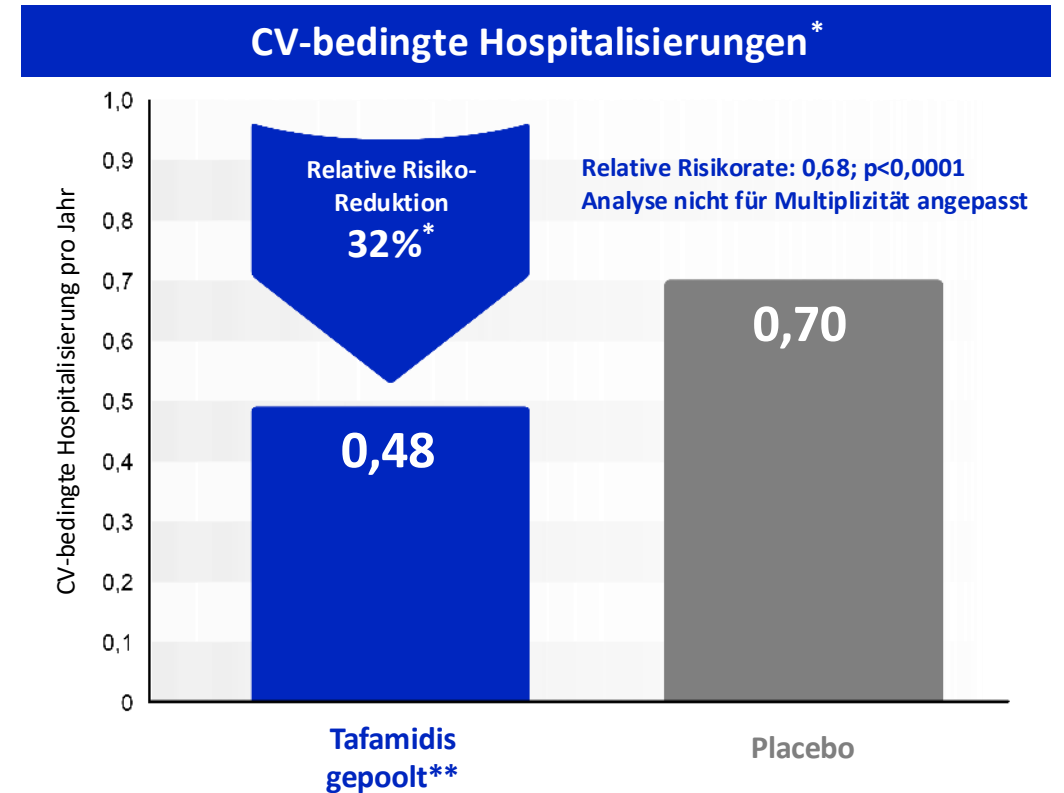
Stratifiziert nach Vorhandensein oder Fehlen einer Variante des TTR-Genotyps (Wildtyp/ hereditär) und dem Schweregrad der Erkrankung (NYHA-Klasse)



Gesamtmortalitätsrate und CV-bedingte Hospitalisierungsrate vs. Placebo¹⁻³



NNT Gesamt-Mortalität = 8



NNT CV-Hospitalisierungen = 5

*Herztransplantation, Herz- und Lebertransplantation und Implantation eines CMAD wurden für diese Analyse als Tod behandelt.

** Die Studienarme Tafamidis-Meglumin 80 mg QD und 20 mg QD wurden für diese Analyse zusammengefasst.

Adaptiert nach 1. Maurer MS et al. N Engl J Med. 2018;379(11):1007–1016; 2. Witteles et al. Poster presented at: ISA 14.09.2020–18.09.2020, Tarragona; 3. Fachinformation Tafamidis 61 mg nach aktuellem Stand



ATTR-ACT: Zusammenfassung^{1,2*}

- ▶ **Tafamidis** reduzierte die hierarchische Kombination von **Gesamtmortalität** und **Häufigkeit CV-bedingter Hospitalisierungen** bei Patienten mit ATTR-CM im Vergleich zu Placebo bis Monat 30 (**p = 0,0006**).
- ▶ **Tafamidis** verringerte den Rückgang der Funktionsfähigkeit (gemessen über den **6MWT**) und der **Lebensqualität** (über den KCCQ-OS) im Vergleich zu Placebo bis Monat 30 (**p < 0,001**).
- ▶ **Tafamidis** wies ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil auf.

* Tafamidis 61 mg ist zugelassen zur Behandlung für die Wildtyp- und die hereditäre ATTR-Amyloidose bei Erwachsenen mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

* Die Studienarme Tafamidis-Meglumin 80 mg (= 4 x 20 mg) QD und 20 mg QD wurden für die Zulassungsstudie zusammengefasst. Tafamidis 61 mg entspricht 80 mg Tafamidis-Meglumin, wobei beide Substanzen nicht auf Basis der mg-Angabe gegeneinander austauschbar sind.



ATTR-ACT + Verlängerungsstudie: zentrale Aussagen¹

Bei Betrachtung der Patienten in der ATTR-ACT-Studie plus der Verlängerungsstudie (medianes Follow-up von 51 Monaten) ergab sich ein **signifikanter Überlebensvorteil** von 80 mg Tafamidis-Meglumin gegenüber 20 mg bei einer relativen **Verringerung des Sterberisikos um 30%**.

Tafamidis-Meglumin wurde in beiden Dosierungen **gut vertragen**, das Sicherheitsprofil war **mit Placebo vergleichbar**. Dies trifft sowohl auf die ATTR-ACT- als auch auf die Verlängerungsstudie zu (medianes Follow-up 36 Monate über beide Studien).

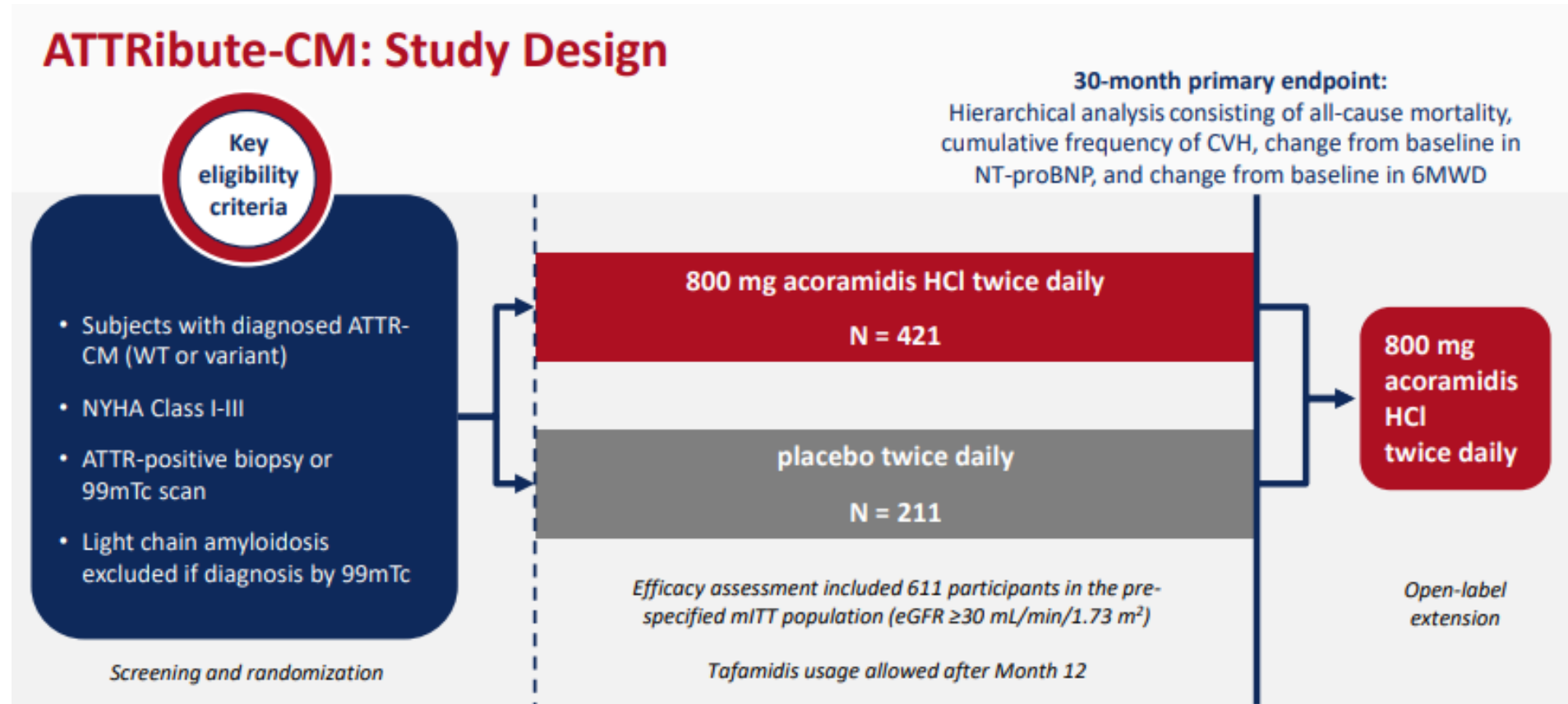
Der **Anstieg** von NT-proBNP vom Ausgangswert bis Monat 30 wurde unter 80 mg Tafamidis-Meglumin im Vergleich zu Placebo **signifikant reduziert**.

1. Damy T. et al, doi: 10.1002/ejhf.2027

Tafamidis 61 mg ist zugelassen zur Behandlung für die Wildtyp- und die hereditäre ATTR-Amyloidose bei Erwachsenen mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).



Acoramidis – Stabilizer



Acoramidis wurde entwickelt, um die protektive T119M-Variante nachzuahmen

- Acoramidis ist ein neuartiger, hoch affiner TTR-Stabilisator, der darauf ausgelegt ist, nahezu vollständige ($\geq 90\%$) TTR-Stabilisierung durch Nachahmung der T119M-Variante zu erreichen
- Die hohe Affinität der Bindung von Acoramidis an TTR ergibt sich aus starken Interaktionen in der T4-Bindungstasche

Effektive Stabilisierung des TTR-Tetramers soll die Entstehung amyloidogener Monomere verhindern

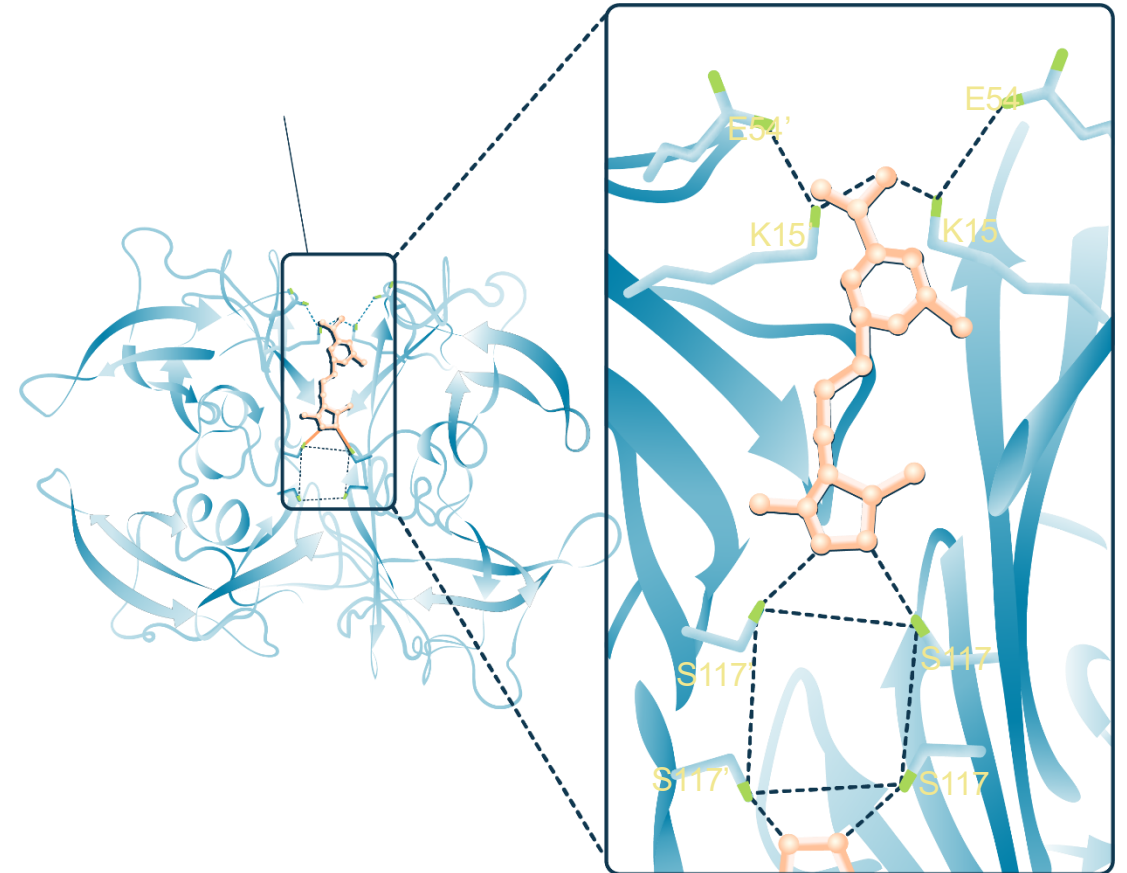


Abbildung adaptiert nach Miller M, et al. 2018.

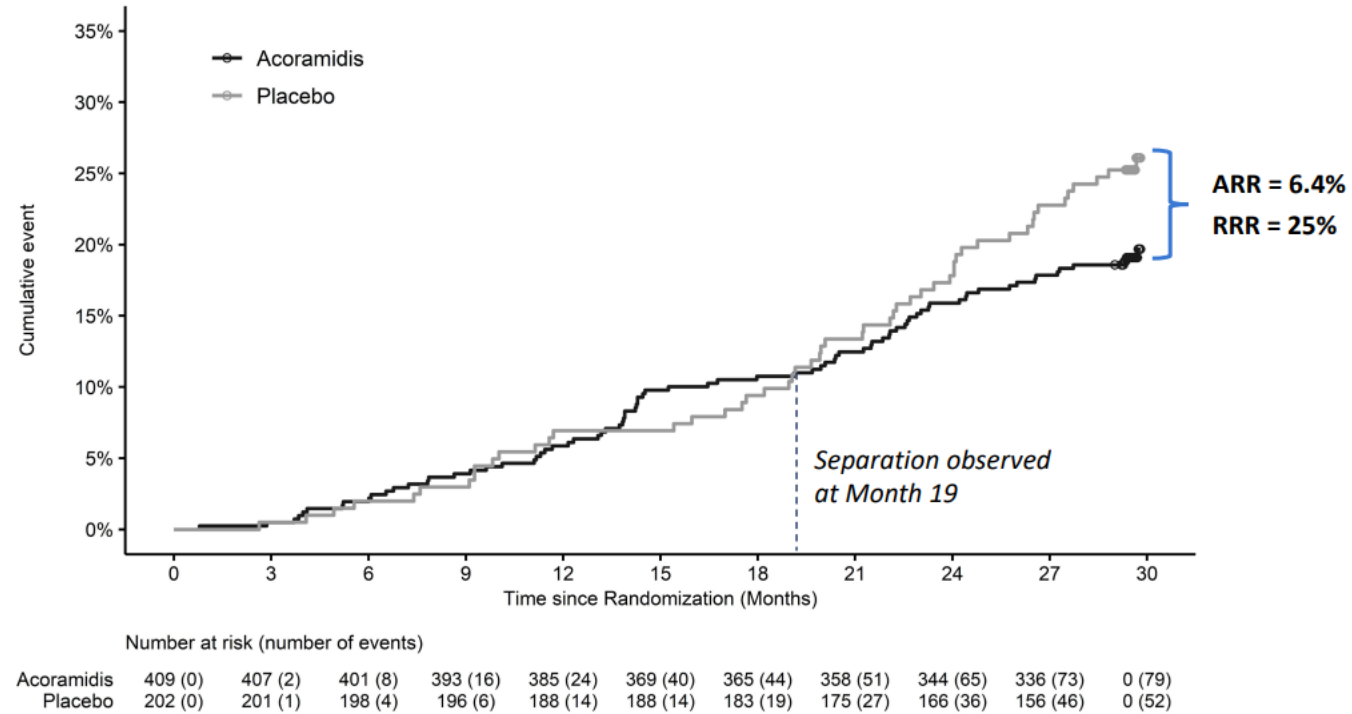
T4, L-Thyroxin; TTR, Transthyretin.

Judge DP, et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):285–295; Penchala SC, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(24):9992–9997; Miller M, et al. J. Med.Chem. 2018;61(17):7862–7876; Fachinformation Beyonttra, aktuelle Fassung.

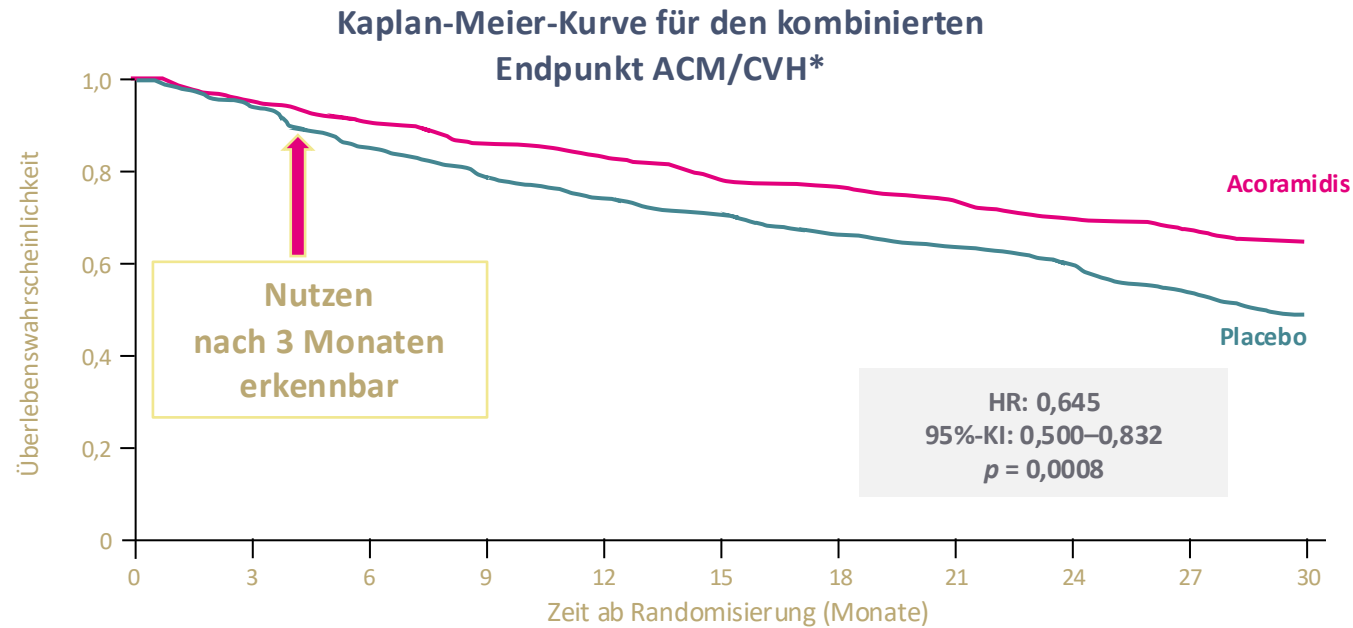


Acoramidis – Stabilizer

ATTRibute-CM: All-Cause Mortality



Acoramidis verlängerte im Vergleich zu Placebo die Zeit bis zum Eintreten des kombinierten Endpunkts ACM oder erster CVH



Teilnehmer mit Restrisiko (kumulative Ereignisse)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Acoramidis	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
Placebo	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

Abbildung adaptiert nach Judge DP, et al. 2023.

Acoramidis reduzierte das relative Risiko für Tod oder erneute CVH[#] nach 30 Monaten um

42% gegenüber Placebo

RRR: 0,58 (95%-KI: 0,43–0,79)
p = 0,0005

NNT, um einen Todesfall oder die erste CVH über 2,5 Jahre zu verhindern

7

*Erste kardiovaskuläre Hospitalisierung, stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell; [#]post-hoc-Analyse, Negatives binomiales Regressionsmodell, kombinierter Endpunkt ACM, Gesamtmortalität; KI, Konfidenzintervall; CVH, kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung; HR, Hazard Ratio; NNT, Number Needed to Treat.
Judge DP, et al. J Am Coll Cardiol. 2025;85(10):1003 – 1014.



Acoramidis wurde allgemein gut vertragen, es ergaben sich keine Bedenken von potenziell klinischer Bedeutung

Teilnehmer mit einem oder mehreren Ereignissen, n (%)	Placebo (n = 211)	Acoramidis (n = 421)
Alle TEAE	206 (97,6)	413 (98,1)
TEAE mit tödlichem Ausgang	36 (17,1)	60 (14,3)
TEAE, die zur Hospitalisierung führten	128 (60,7)	212 (50,4)
TEAE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führten	18 (8,5)	39 (9,3)
Alle behandlungsbedingten SUE	137 (64,9)	230 (54,6)
SUE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führten	15 (7,1)	21 (5,0)
Schwerwiegende TEAE*	96 (45,5)	157 (37,3)

Adaptiert nach Gillmore JD, et al. 2024.

*Schweregrad nach Einschätzung durch den Prüfarzt. Alle während der Behandlungsphase aufgetretenen unerwünschten Ereignisse werden als TEAE betrachtet. SUE müssen die Kriterien für den schwerwiegenden Schweregrad erfüllen.²
SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis.
Gillmore JD, et al. N Engl J Med. 2024;390:132–142 (ergänzender Anhang); Gillmore JD, et al. Vorgestellt bei: Kongress der European Society of Cardiology; 25.–29. August 2023; Amsterdam, Niederlande. <https://investor.bridgebio.com/static-files/b13ce4bc-3aa6-4063-9ee6-a0b93450ae81>. Aufgerufen im Januar 2025.



HELIOS-B

Primary results from phase 3 study of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy

Background:

- ATTR cardiomyopathy
 - Results from accumulation of wild type or variant TTR amyloid fibrils in the heart¹⁻⁵
 - Leads to progressive heart failure, arrhythmias, declines in functional status and QoL, increased hospitalizations and reduced survival⁶⁻¹⁰
 - Evolution toward earlier diagnosis and improved HF management; contemporary patients have less advanced disease, and are managed with tafamidis, SGLT-2 inhibitors, and diuretics

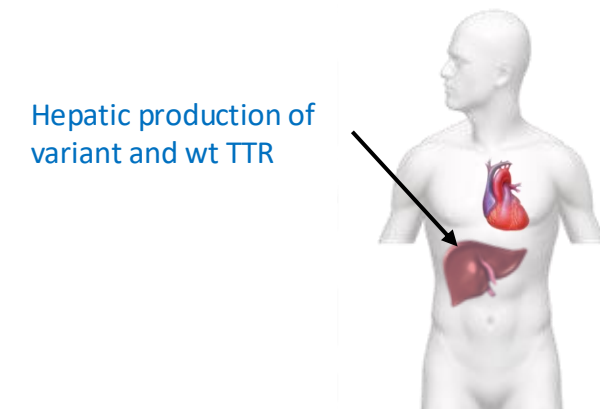
Objective:

- HELIOS-B evaluated vutrisiran, a SC-administered RNAi therapeutic (quarterly dosing)
- To establish efficacy and safety in a contemporary ATTR-CM patient population

ATTR, amyloid transthyretin-amyloidosis; ATTR-CM, ATTR with cardiomyopathy; RNAi, RNA inhibitor; TTR, transthyretin; wtTTR, wild-type TTR.

1. Hawkins PN, et al. Ann Med 2015; 47:625-38; 2. Ruberg FL, et al. J Am Coll Cardiol 2019; 73:2872-91; 3. Maurer MS, et al. J Am Coll Cardiol 2016; 68:161-72; 4. Zivkovic et al. Amyloid 2020;27:342-3; 5. Sipe JD, et al. Amyloid 2014; 21:221-4; 6. Castaño A, et al. Heart Fail Rev 2015; 20:163-78; 7. Swiecicki PL, et al. Amyloid 2015; 22:123-31; 8. Ruberg FL, et al. Am Heart J 2012; 164:222-8.e1; 9. Sattianayagam PT, et al. Eur Heart J 2012; 33:1120-7; 10. Gertz MA, et al. Mayo Clin Proc 1992; 67:428-40.

Therapeutic Hypothesis Vutrisiran targets both variant and wt TTR



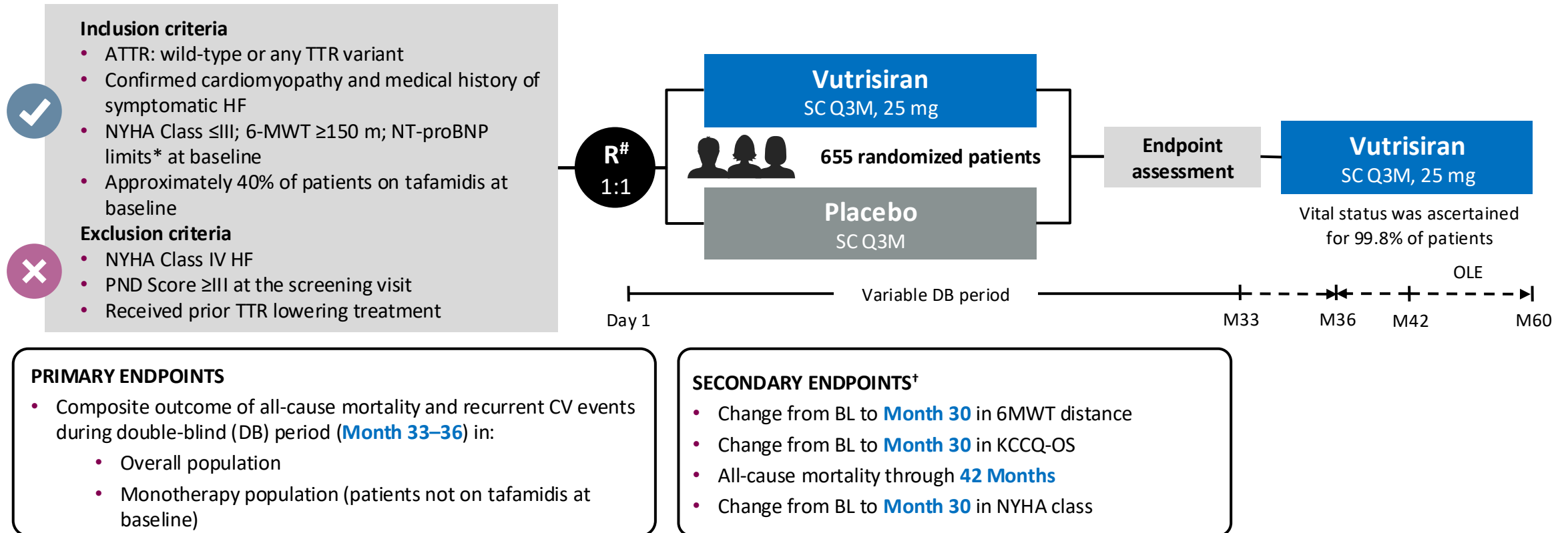
Disease Trajectory	With Vutrisiran
Unstable circulating TTR tetramers	Rapid knockdown of TTR
Deposition of toxic amyloid fibrils into multi-organ tissue	Prevent amyloid fibril deposition
Heart failure & arrhythmia	Improve & stabilize
Mortality & hospitalization	Reduced



HELIOS-B

Primary results from phase 3 study of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy

A randomized, double-blind outcomes study in ATTR amyloidosis patients with cardiomyopathy



*NT-proBNP levels of >300 pg/mL and <8500 pg/mL (or >600 pg/mL and <8500 pg/mL for patients with atrial fibrillation). #Randomization was stratified according to the use of tafamidis at BL (yes versus no), ATTR disease type (hATTR or wtATTR), and NYHA class and age at BL (NYHA class I or II and age <75 years versus all others). [†]Assessed in the overall population and monotherapy population as separate endpoints. ATTR, amyloid transthyretin-amyloidosis; hATTR, hereditary ATTR; OLE, open-label extension; PND, polyneuropathy disability; TTR, transthyretin; wtATTR, wild-type ATTR.

1. ClinicalTrials.gov: HELIOS-B (NCT04153149), <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153149?cond=HELIOS-B&rank=1> (accessed Sept 01, 2024).



HELIOS-B

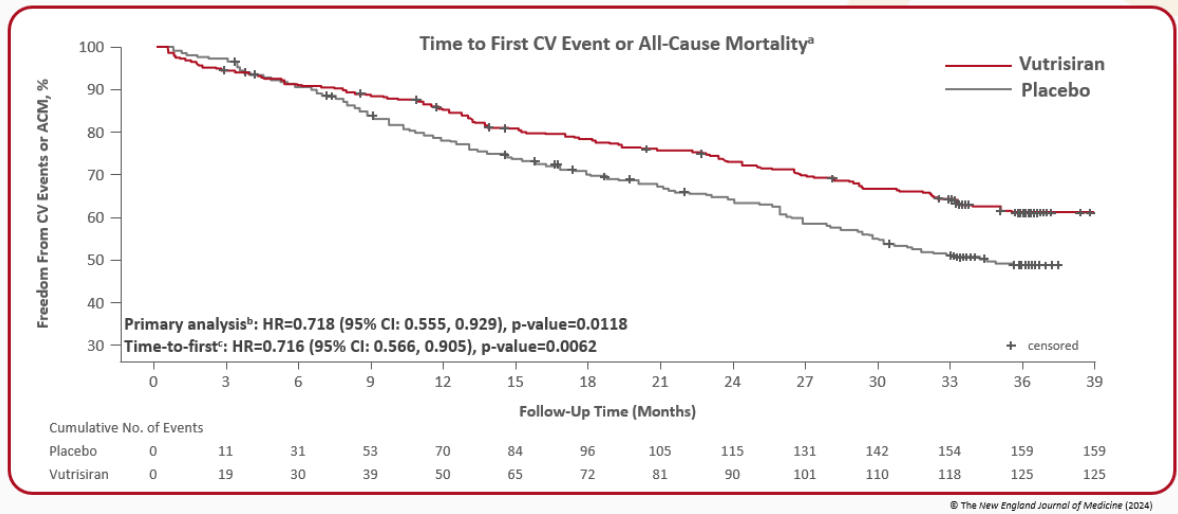
HELIOS-B met all endpoints in overall population and monotherapy population

Endpoint	Overall population (N=654)		Monotherapy population (N=395)	
	Treatment effect	p-value	Treatment effect	p-value
Primary endpoints				
Composite of all-cause mortality and recurrent CV events, HR	0.718	0.0118	0.672	0.0162
Secondary endpoints				
6MWT change at Month 30, LSMD	26.46	0.00008	32.09	0.0005
KCCQ-OS at Month 30, LSMD	5.80	0.0008	8.69	0.0003
All-cause mortality through Month 42, HR	0.645	0.0098	0.655	0.0454
NYHA class: % stable or improved at Month 30, adjusted % difference	8.7%	0.0217	12.5%	0.0121

Vutrisiran met all 10 primary and secondary endpoints

Primary endpoint: Statistically significant reduction (28%) in the composite of all-cause mortality and recurrent CV events

Time to first CV event or all-cause mortality*



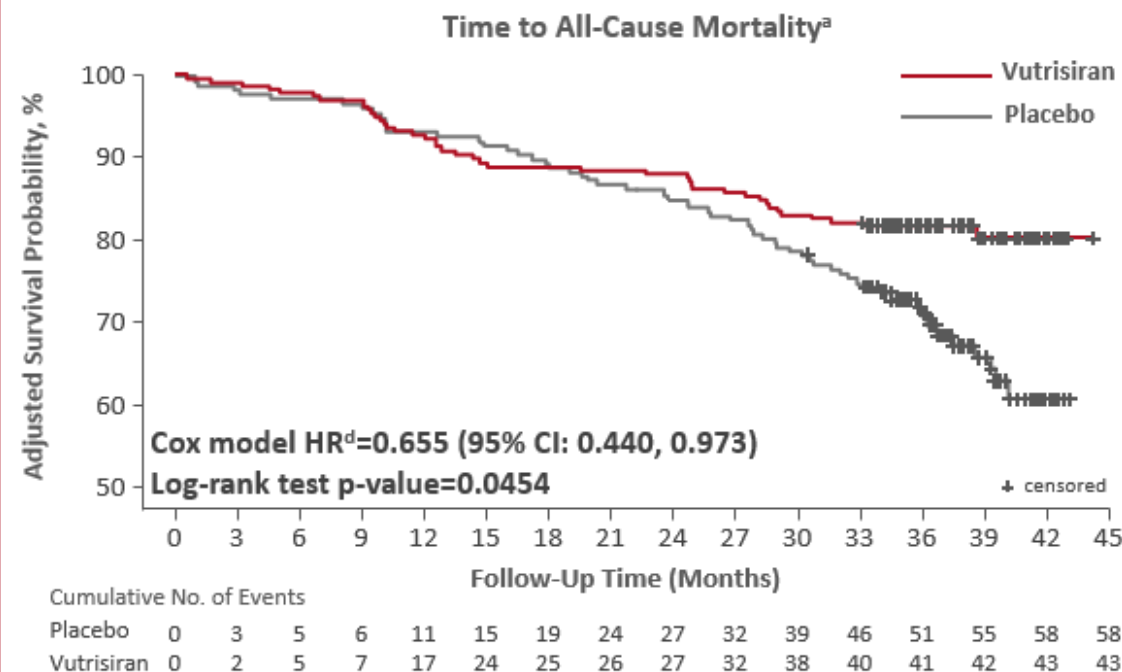
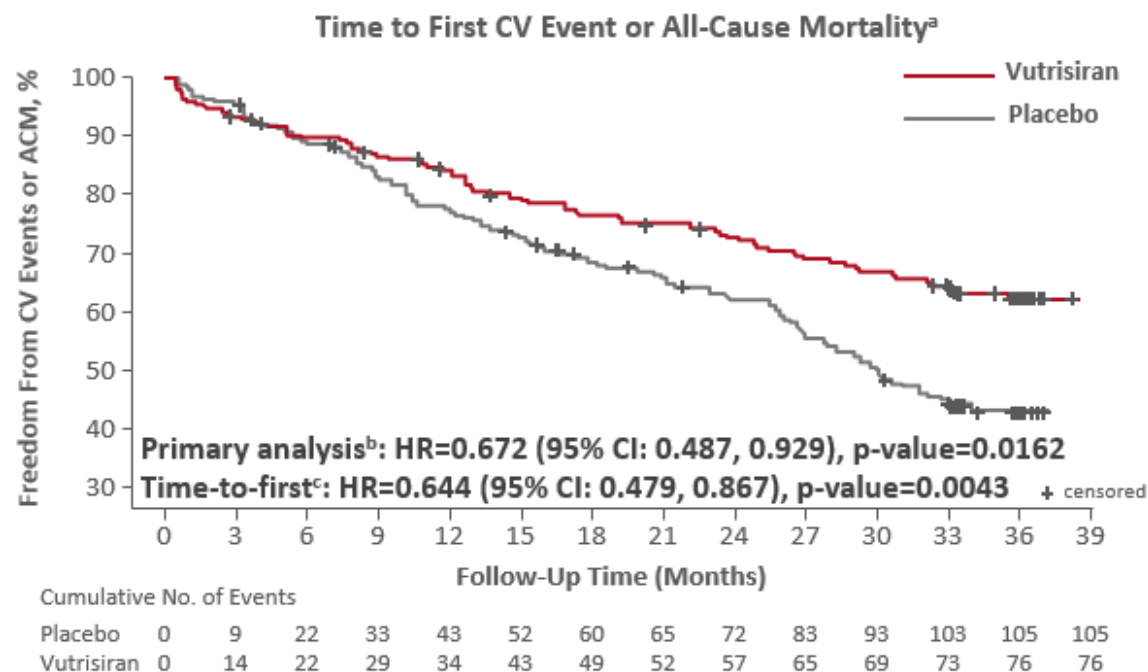
Results consistent across multiple sensitivity analyses, including win ratio

All-cause mortality includes heart transplantation and left ventricular assist device placement. *Based on IPTW-adjusted Kaplan-Meier curves. ^bPrimary analysis based on the modified Andersen-Gill model, also known as LWYY. ^cTime to first event HR derived from COX proportional hazard model, p-value derived from Log-rang test. ACM, arrhythmogenic cardiomyopathy; IPTW, inverse probability treatment weighting; LWYY, LinWei-Yang-Ying.



HELIOS-B

Primary results from phase 3 study of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy – **Monotherapy** population



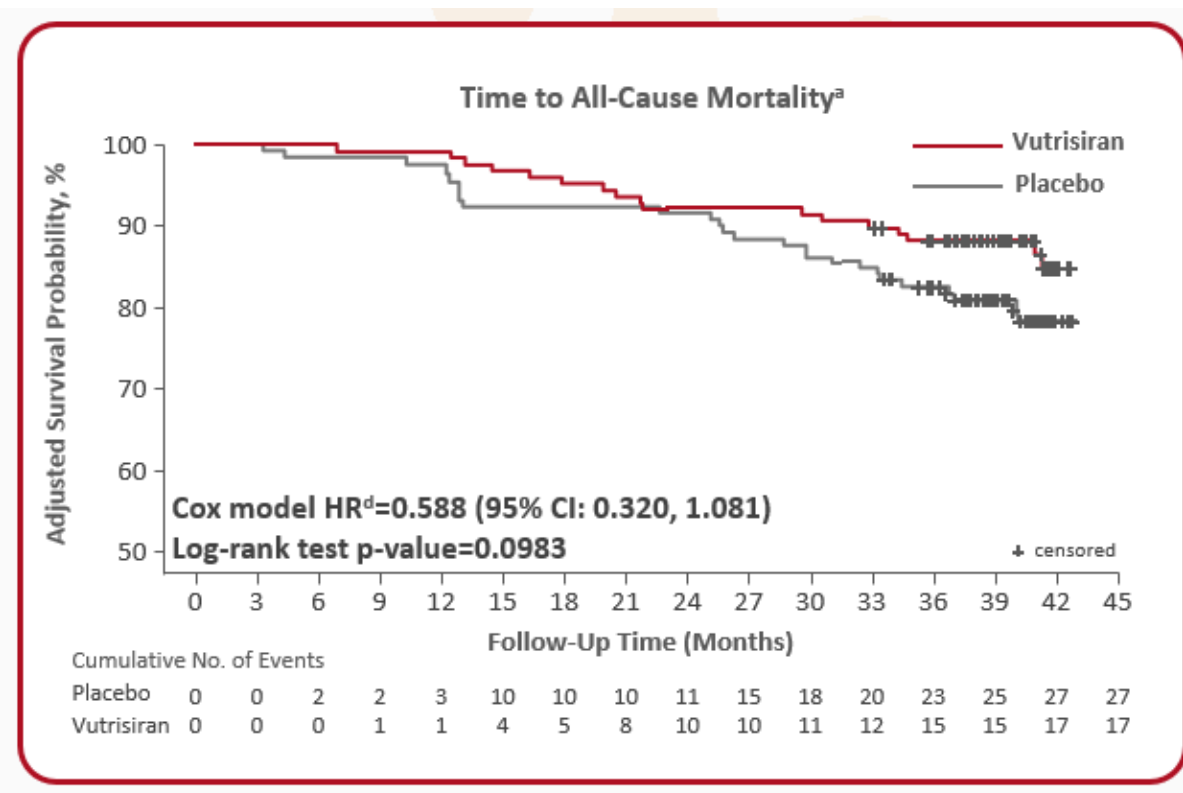
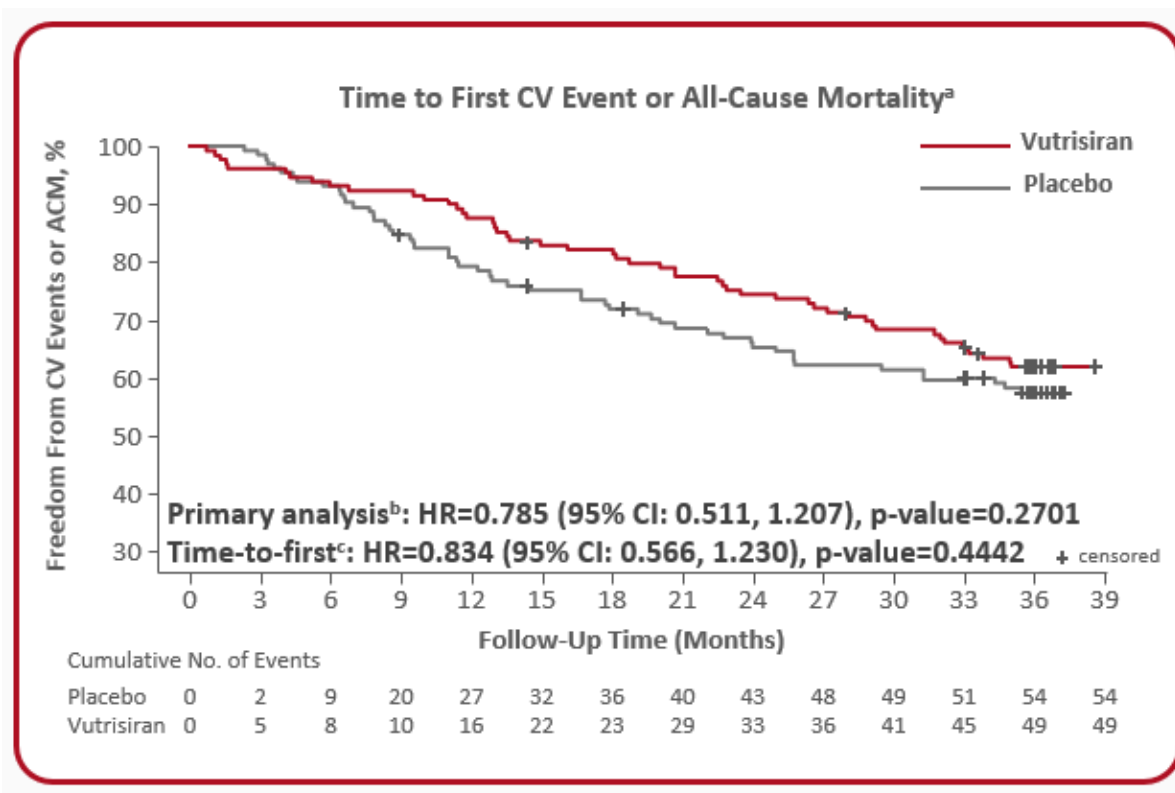
© The New England Journal of Medicine (2024)

All-cause mortality includes heart transplantation and left ventricular assist device placement.



HELIOS-B

Primary results from phase 3 study of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy – on top of **Tafamidis**



All-cause mortality includes heart transplantation and left ventricular assist device placement.



HELIOS-B

Primary results from phase 3 study of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy

- Reduced all-cause mortality and recurrent CV events in a contemporary population with ATTR-CM, including substantial use of background therapy
- Demonstrated significant benefit on multiple clinical measures of disease progression, as well as NT-proBNP
- Results consistent across all prespecified subgroups, including patients on vutrisiran monotherapy and those on background tafamidis
- Acceptable safety and tolerability profiles, as previously established
- If approved, vutrisiran has the potential to become the standard of care for newly diagnosed patients and those progressing on stabilizing therapies

Vutrisiran achieved statistical significance on primary and all secondary endpoints

ATTR-CM, amyloid transthyretin-amyloidosis with cardiomyopathy.



45 Eplontersen, ein Silencer der neuen Generation, nutzt die LICA-Technologie zum gezielten Transport zu Hepatozyten

Eigenschaften von Eplontersen¹⁻³

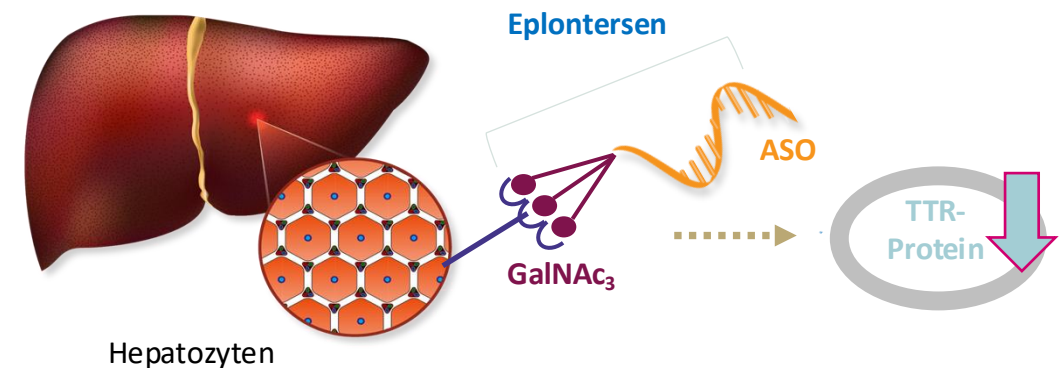
GalNAc₃-konjugierter ASO-Mechanismus

Degradiert *TTR*-mRNA, um das Serum- TTR-Protein zu reduzieren

Gezielter Transport reduziert systemische Exposition

Monatlicher SC-Autoinjektor

Leber-spezifisches Targeting



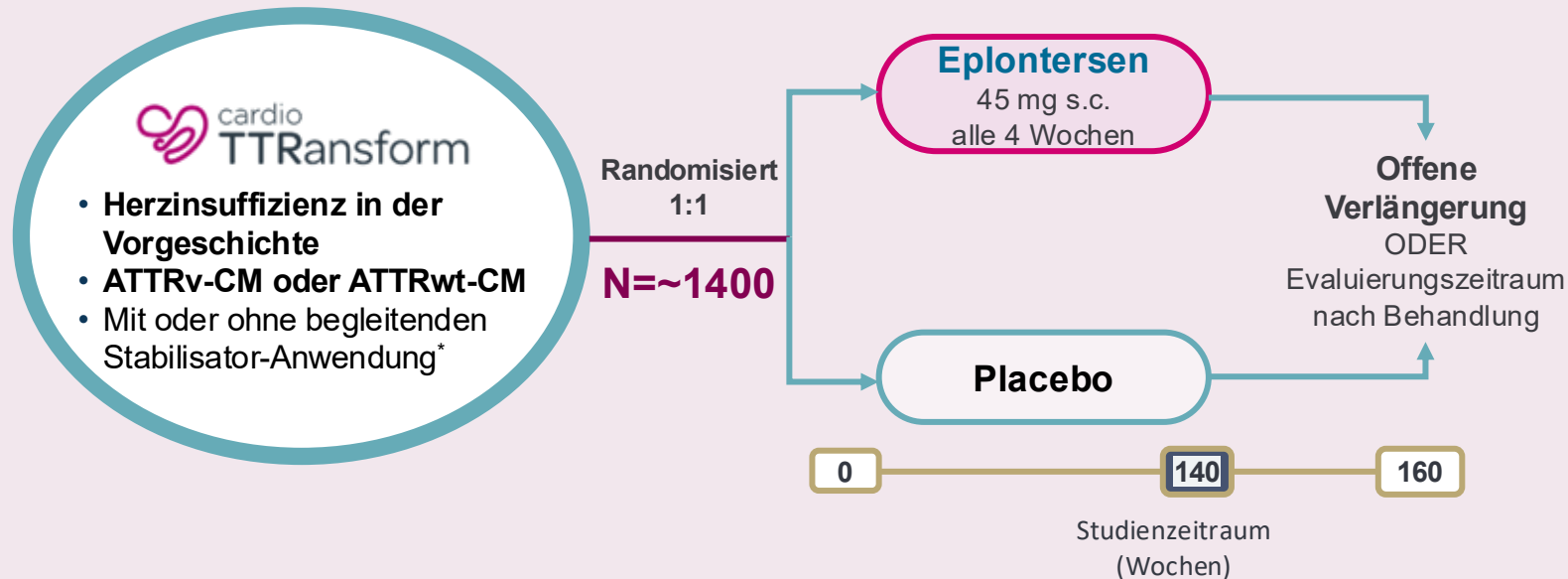
ASO, Antisense-Oligonukleotid; GalNAc₃, triantennäres N-Acetyl-Galaktosamin; LICA, ligandenkonjugierte Antisense; mRNA, Boten-Ribonukleinsäure; SC, subkutan; TTR, Transthyretin.

Modifiziert nach: 1. Coelho T, et al. *Neurol Ther* 2021; 10:375-89; 2. Viney NJ, et al. *ESC Heart Fail* 2021; 8:652-61; 3 Ionis Pharmaceuticals, Pressemitteilung vom 7.03.2023 (<https://ir.ionispharma.com/news-releases/news-release-details/ionis-announces-fda-acceptance-new-drug-application-eplontersen>; abgerufen am 20.10.2023)



CARDIO-TTRansform ist die bisher größte ATTR-CM-Studie, die Eplontersen in einer breiten Population untersucht¹

Laufende, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie^{2,3}



Geschätztes Studienende:³ 2025

Primärer Endpunkt



Zusammengesetzt aus CV-Mortalität und wiederkehrenden klinischen CV-Ereignissen bis Woche 140

Sekundäre Endpunkte

- Änderung vom Ausgangswert im 6MWT und den KCCQ-Scores in Woche 121
- Rate der klinischen CV-Ereignisse, CV-Mortalität, und Gesamtmortalität bis Woche 140

*Begleitend Tafamidis/Tafamidis-Meglumin war nach aktuellem Therapiestandard zu jedem Zeitpunkt der Studie erlaubt.

ATTR, Transthyretin-Amyloidose; 6MWT, 6-minute walk test; ATTR-CM, ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie; ATTRv, hereditäre ATTR-Amyloidose; ATTRwt, Wildtyp-ATTR-Amyloidose; CM, Kardiomyopathie; CV, kardiovaskulär; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; s.c., subkutan.

Modifiziert nach: 1. Ionis amends CARDIO-TTRansform study of eplontersen. 2022 (<https://ir.ionispharma.com/static-files/29b3dbb5-621d-41b9-88d8-612eeb0db0d6>; abgerufen am 15.03.2023); 2. Maurer M, et al. The CARDIO-TTRansform study: evaluation of the efficacy and safety of eplontersen in patients with transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy In: Canadian Cardiovascular Congress. virtuell; 2021; 3. NCT04136171 (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04136171>; abgerufen am 20.10.2023).



Zusammenfassung Therapie kardialer ATTR Amyloidose

TTR Stabilisierung: Tafamidis, Acoramidis

TTR Silencer: Vutrisiran

Zukünftig: Eplontersen, ggf. Antikörper, CRISPR-Cas 9.....

Ziel: Weitere Langzeitstudien, ggf. Kombination verschiedener Substanzklassen

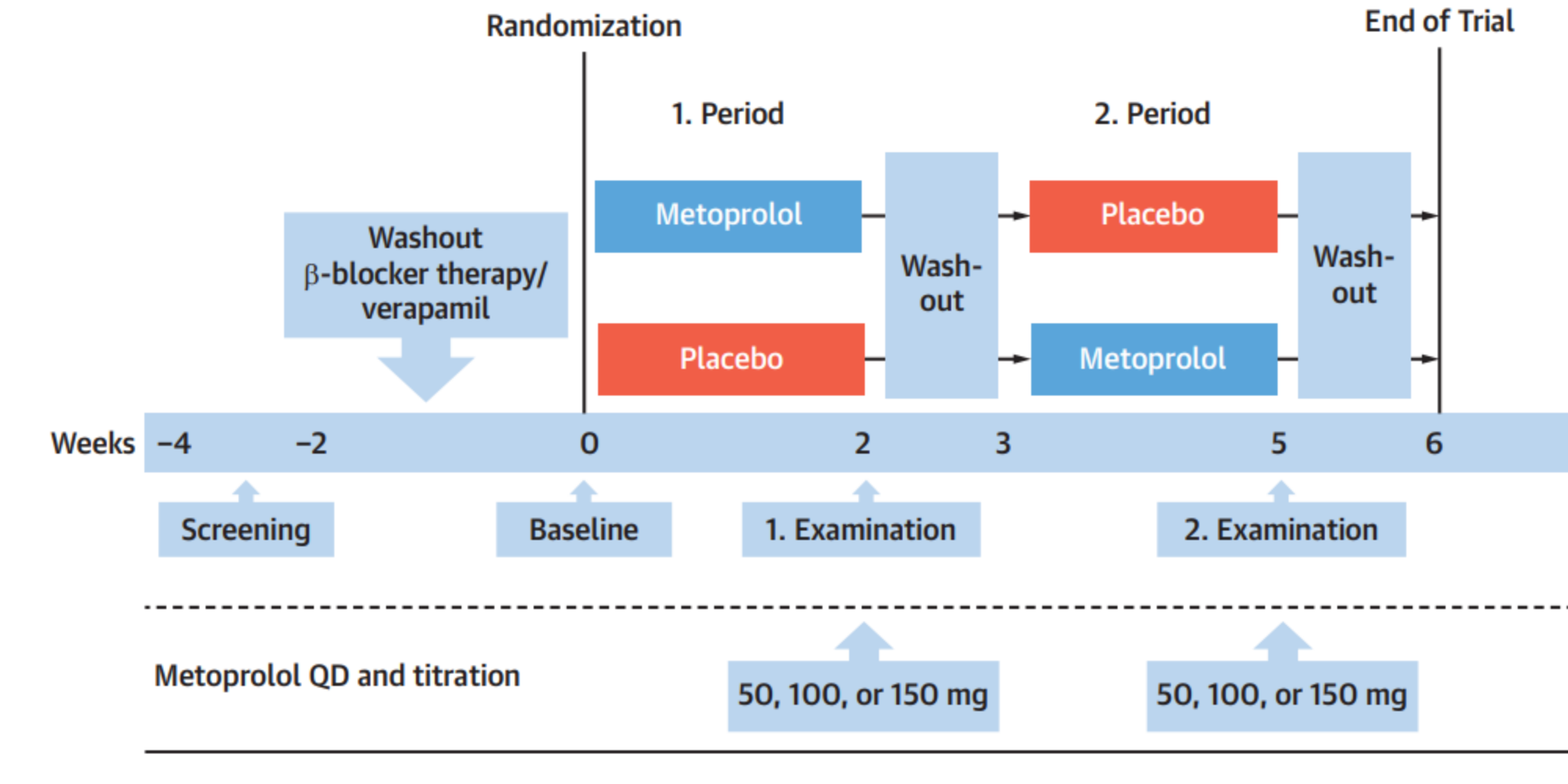


Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit



Behandlung der linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion

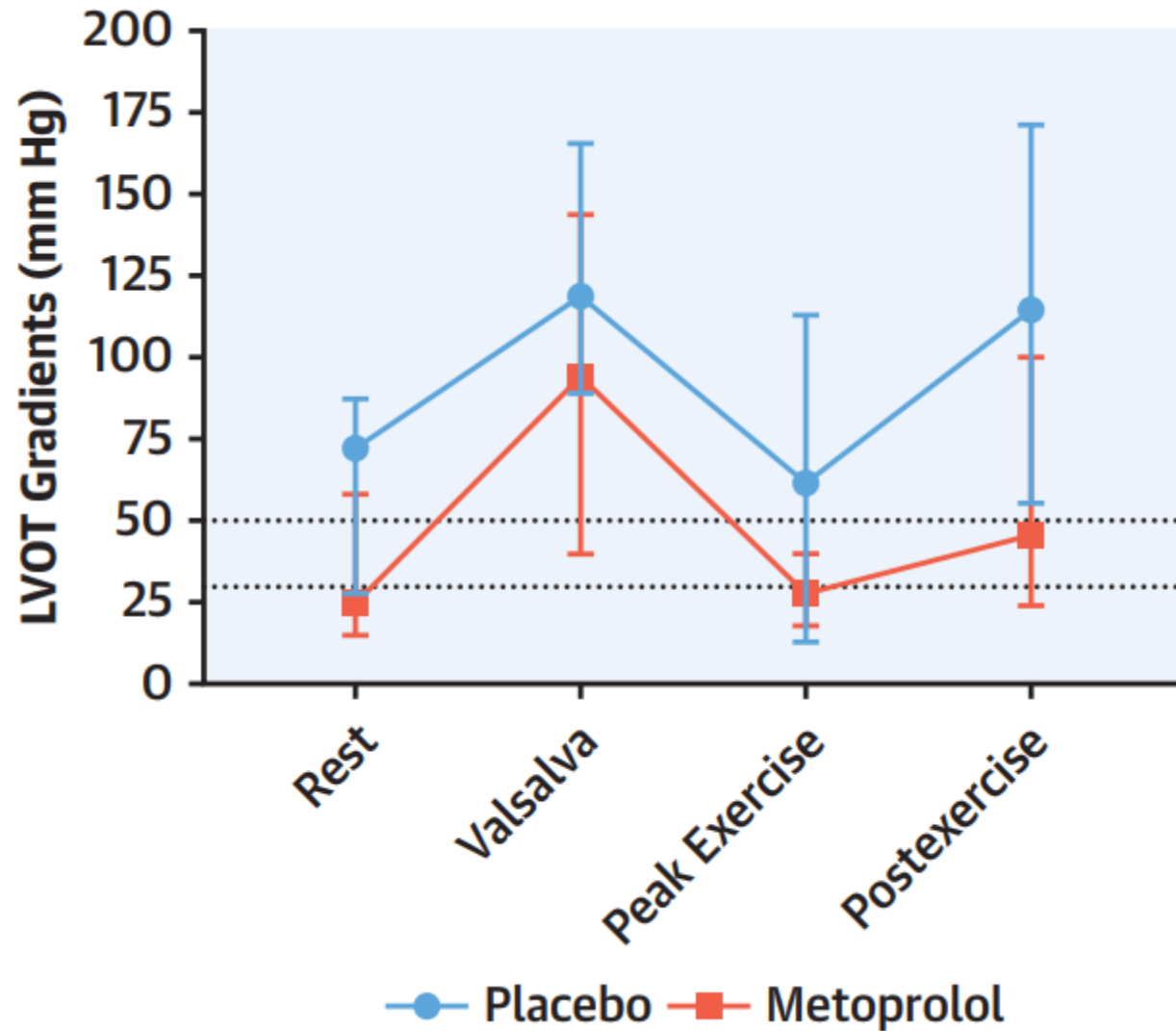
FIGURE 1 Study Design



A randomized, placebo-controlled crossover trial. Patients were treated for 2 weeks in each arm and each treatment was followed by an examination. QD = once a day.



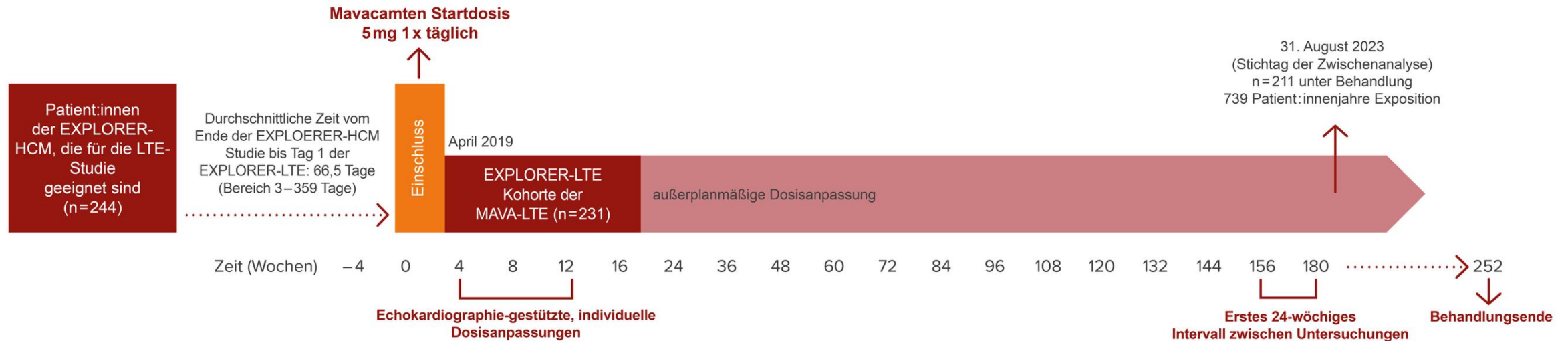
Behandlung der linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion



A significant reduction in left ventricular outflow tract (LVOT) gradients at rest ($P = 0.007$), peak exercise ($P < 0.001$), and postexercise ($P < 0.001$) during metoprolol treatment (**red line**) compared with placebo treatment (**blue line**). **Squares or circles and vertical lines** indicate median and interquartile range (25th-75th percentile). The **dashed line** represents the threshold for guideline-based invasive intervention (left ventricular outflow tract gradient >50 mm Hg at Valsalva maneuver and postexercise, and >30 mm Hg at rest).



Studiendesign: MAVA-LTE (EXPLORER-Kohorte)



Nach der Titrationsphase wurden die Patient:innen zwischen Woche 24 und 156 in Intervallen von 12 Wochen untersucht; ab Woche 156 fanden die Kontrolltermine in Intervallen von 24 Wochen statt.

Die Behandlung mit Mavacamten wurde unterbrochen, wenn die im Prüfzentrum ermittelte LVEF bei einem Kontrolltermin $<50\%$ lag; die Patient:innen konnten die Behandlung in einer 1 Dosisstufe niedrigeren Dosierung als zuvor fortsetzen, wenn die LVEF beim Kontrolltermin 4 bis 6 Wochen später $\geq 50\%$ betrug.

^a Die Dosisanpassungen erfolgten auf Grundlage der im Prüfzentrum echokardiografisch ermittelten Messwerte des LVOT-Gradienten nach Valsalva-Manöver und der LVEF. ^b Eine Dosisanpassung war auch in Woche 24 nach einer im Prüfzentrum durchgeführten Bewertung des LVOT-Gradienten nach Belastung möglich. Nach Woche 24 war eine Dosisanpassung möglich, wenn der im Prüfzentrum ermittelte LVOT-Gradient nach Valsalva-Manöver >30 mmHg und die LVEF $\geq 50\%$ betrug.

HCM, hypertrophe Kardiomyopathie; LTE, Langzeitverlängerung; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PJ, Patientenjahre.

Garcia-Pavia P, Oręziak A, Masri A, et al. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2024 00:1–13.



Sicherheit: TEAEs

	Patient:innen, n (%)	Ereignisse, n
TEAEs	228 (98,7)	1870
Schweregrad		
Mild	66 (28,6)	1283
Moderat	119 (51,5)	506
Schwer	39 (16,9)	77
Tödlich	4 (1,7)	4
Arzneimittelbedingte TEAEs	54 (23,4)	128
Kardiovaskuläre, arzneimittelbedingte TEAEs von klinischem Interesse	28 (12,1)	40
Schwerwiegende TEAEs	63 (27,3)	117
Kardiovaskuläre schwerwiegende Ereignisse von klinischem Interesse ^a	28 (12,1)	40
Arzneimittelbedingte schwerwiegende TEAEs	10 (4,3)	10 ^b
LVEF <50 %	20 (8,7)	22 ^c
LVEF <40 %	6 (2,6)	6 ^c
Tod	5 (2,2)	5 ^{d,e}

Die expositionsadjustierte Inzidenz pro 100 PJ aller TEAEs war im Zeitraum von Tag 1 bis Woche 252 niedriger als im Zeitraum von Tag 1 bis Woche 60 (174,6 bzw. 187,7).

Alle 5 Todesfälle, die während der Studie auftraten, wurden als nicht mit der Mavacamten-Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft.

TEAEs wurden nach Ermessen des leitenden Prüfarztes erfasst und definiert. ^a Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse von klinischem Interesse sind definiert als TEAEs im Zusammenhang mit schwerwiegend en kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen, Vorhofflimmern, ventrikuläre Arrhythmien, Synkope/Präsynkope, Herzinsuffizienz, Hypotonie sowie QTcF-Verlängerung. ^b Umfasst Herzinsuffizienz (n = 3), Ejektionsfraktion erniedrigt (n = 5), Vorhofflimmern (n = 1) und Vorhofflattern (n = 1). ^c Anzahl der Ereignisse, die eintraten, während die Patient:innen in Behandlung waren. ^d Aufgrund von bakterieller Endokarditis (n = 1), Herzstillstand (n = 1), akutem Myokardinfarkt (n = 1), intrazerebraler Blutung infolge arteriovenöser Fehlbildung (n = 1) und Progress von Lebermetastasen mit Cholangitis und neu aufgetretener Gallenblasendilatation (n = 1); alle ohne Zusammenhang mit der Mavacamten-Behandlung. ^e Bei den fünf Patient:innen, die verstarben, trat bei einer bzw. einem kein individuelles TEAE auf, das als tödlich eingestuft wurde.



Schlussfolgerungen

- Über den längsten Zeitraum der bisher ausgewerteten Mavacamten-Exposition (3,5 J.) führte die Behandlung mit Mavacamten bei Patienten mit obstruktiver HCM über 180 Wochen zu anhaltenden Verbesserungen bei:
 - echokardiographischen Parametern
 - NT-proBNP-Spiegel
 - NYHA-Klasse
 - Patient-Reported Outcomes
- Die Mehrzahl der Patienten war bereits ab Woche 24 auf ihre optimale Dosis eingestellt
- Langzeit-Sicherheitsdaten zeigten, dass Mavacamten gut vertragen wurde und keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden
- Eine vorübergehende Reduktion der LVEF auf <50% wurde bei 8,7% der Patienten im Laufe der Langzeittherapie beobachtet. Die Häufigkeit der Ereignisse nahm mit der Zeit ab.
- Alle LVEF-Inzidenzen <50 % waren nach Behandlungsunterbrechung reversibel

HCM, hypertrophe Kardiomyopathie; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA, New York Heart Association; PJ, Patientenjahre; TEAE, während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis.

Garcia-Pavia P, Oręziak A, Masri A, et al. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2024 00:1–13.



Mavacamten – Wirkungsverstärkung

Beispiele CYP2C19-Inhibitoren (starke Inhibitoren **rot**)

- **Antiepileptika**

- Felbamat
- Oxcarbazepin
- Topiramat

- **Antibiotika**

- Chloramphenicol
- Isoniazid

- **Antimykotika**

- **Fluconazol**
- Ketoconazol
- Voriconazol

- **Chemotherapeutika**

- Rucaparib

- **Grapefruit**

- **HIV-Wirkstoffe**

- Delaviridin

- **Lipidsenker**

- Gemfibrozil

- **H2-Rezeptor-Antagonisten**

- Cimetidin

- **Nicht-stereoidale Antirheumatika**

- Indometacin

- **Orale Kontrazeptiva**

- **Thrombozytenaggregationshemmer**

- **Ticlopidin**

- **Psychopharmaka**

- Citalopram
- Fluoxetin
- **Fluvoxamin**
- Modafinil

- **Protonenpumpenhemmer**

- Esomeprazol
- Lansoprazol
- Pantoprazol
- Omeprazol

- **Urikosurika**

- Probenecid



Mavacamten – Wirkungsverstärkung

Beispiele CYP3A4-Inhibitoren (starke Inhibitoren **rot**)

- **Antibiotika**
 - Clarithromycin
 - Erythromycin
- **Antimykotika**
 - Ketoconazol
 - Itraconazol
 - Voriconazol
- **Calciumantagonisten**
 - Verapamil
 - Diltiazem
- **Chemotherapeutika**
 - Ceritinib
 - Idelalisib
 - Tucatinib
- **Grapefruitsaft**
- **HIV-Wirkstoffe**
 - Ritonavir
 - Cobicistat
- **H2-Rezeptor-Antagonisten**
 - Cimetidin
- **Protonenpumpenhemmer**
 - Esomeprazol
 - Pantoprazol
 - Omeprazol



Mavacamten – Wirkungsabschwächung

Beispiele **starker** CYP2C19 **und** CYP3A4 Induktoren

- **Androgenrezeptor-Antagonisten**
 - Apalutamid
 - Enzalutamid
- **Antiepileptika**
 - Phenytoin
 - Carbamazepin
- **Chemotherapeutikum**
 - Mitotan
- **HIV Wirkstoff**
 - Efavirenz
- **Pflanzliche Mittel**
 - Johanniskraut
- **Tuberkulosemittel**
 - Rifampicin



Mavacamten – Wirkungsabschwächung

Beispiele mittelstarker oder schwacher CYP2C19-Induktoren

- **Glucocorticoid**
 - Prednison
- **Kontrazeptivum**
 - Norethindron
- **CMV Infektionen**
 - Letermovir



Mavacamten - Anwendungsgebiet

- angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen (NYHA, Klasse II – III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM).
- Die Therapie ist unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit Kardiomyopathie erfahrenen Arztes einzuleiten.
- Wenn die LVEF <55 % beträgt, darf die Behandlung nicht eingeleitet werden.
- Vor Behandlungsbeginn muss bei gebärfähigen Frauen ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.



Mavacamten - Anwendung und Dosierung

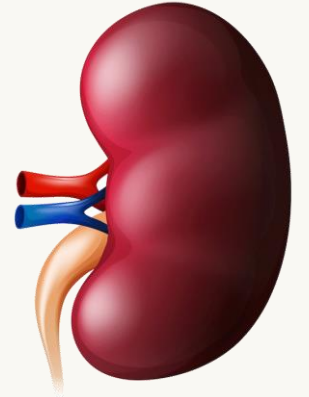
- Patienten sind für Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19) zu genotypisieren, um die richtige Mavacamten-Dosis zu bestimmen.
- Patienten mit dem CYP2C19-Phänotyp „langsame Metabolisierer“ haben eine erhöhte Mavacamten-Exposition, dies kann zu einem erhöhten Risiko einer systolischen Dysfunktion führen.
- Wenn die Behandlung vor Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps beginnt, sollten die Patienten entsprechend den Dosierungsanweisungen für „langsame Metabolisierer“ behandelt werden, bis der CYP2C19-Phänotyp bestimmt ist.
- Der Dosisbereich beträgt 2,5 mg bis 15 mg (entweder 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg).



Mavacamten: Nieren- Leberfunktionsstörungen

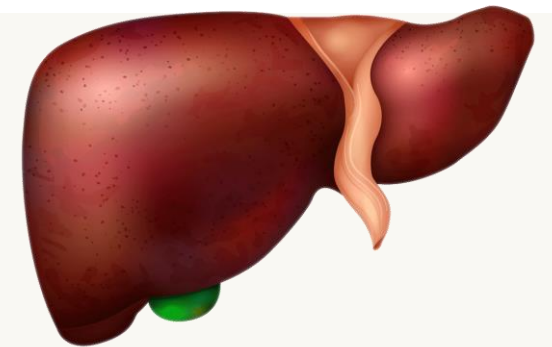
Nierenfunktionsstörung

- Keine Dosisanpassung bei
 - leichter (eGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m²)
 - oder mäßiger (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung
- Bei schwerer (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung nicht untersucht



Leberfunktionsstörung

- Startdosis sollte 2,5 mg sein bei
 - leichter (Child Pugh Klasse A)
 - oder mäßiger (Child Pugh Klasse B) Leberfunktionsstörung
- Bei schwerer (Child Pugh Klasse C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht; keine Dosisempfehlung möglich

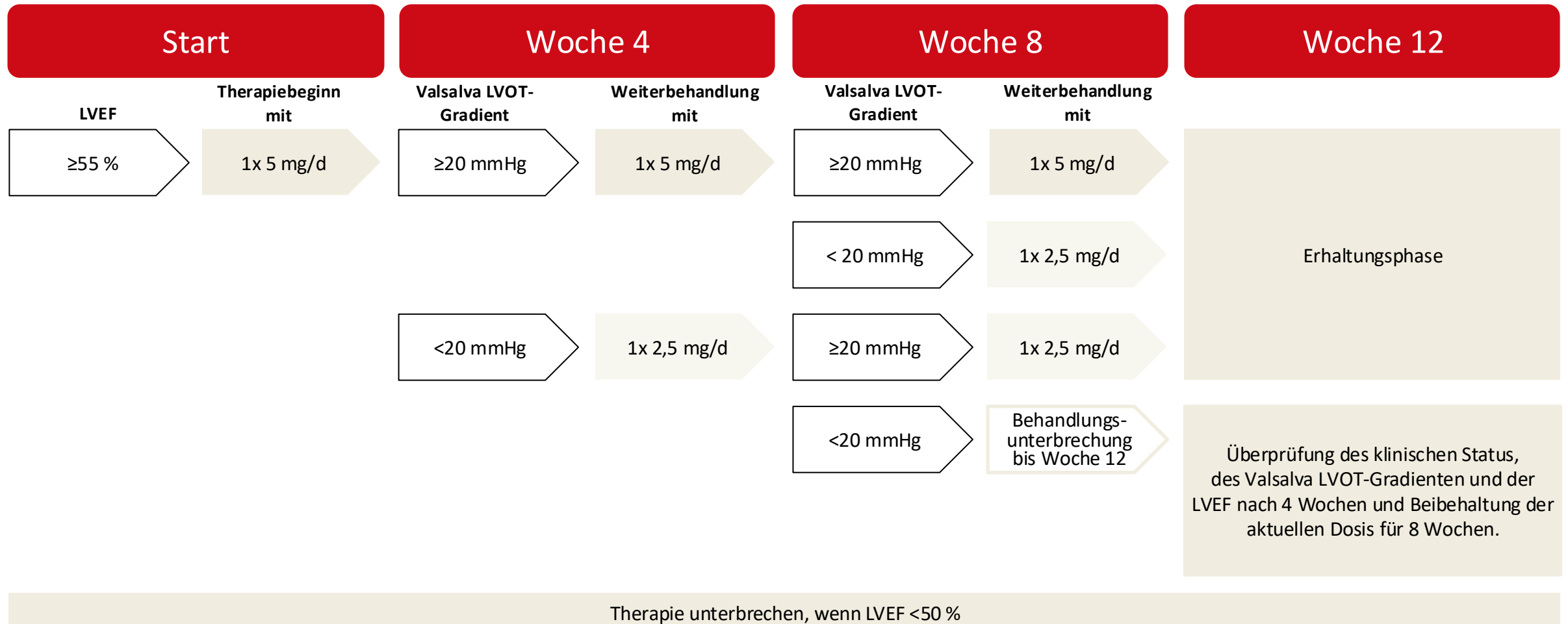


Mavacamten - Dosierung

- Es dürfen nicht mehrere Kapseln verwendet werden, um die verschriebene Dosis zu erreichen.
- Mavacamten sollte einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten jeweils etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Kapsel ist im Ganzen mit Wasser zu schlucken.
- Der Patient sollte 4 und 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung auf ein frühes klinisches Ansprechen untersucht werden (anhand des LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver). Sobald die individuelle Erhaltungsdosis erreicht ist, sind die Patienten alle 12 Wochen zu untersuchen.
- Bei Patienten, die nach 4 – 6 Monaten mit der maximal verträglichen Dosis kein Ansprechen zeigen (z. B. keine Verbesserung der Symptome, Lebensqualität, Belastungskapazität des LVOT-Gradienten), sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

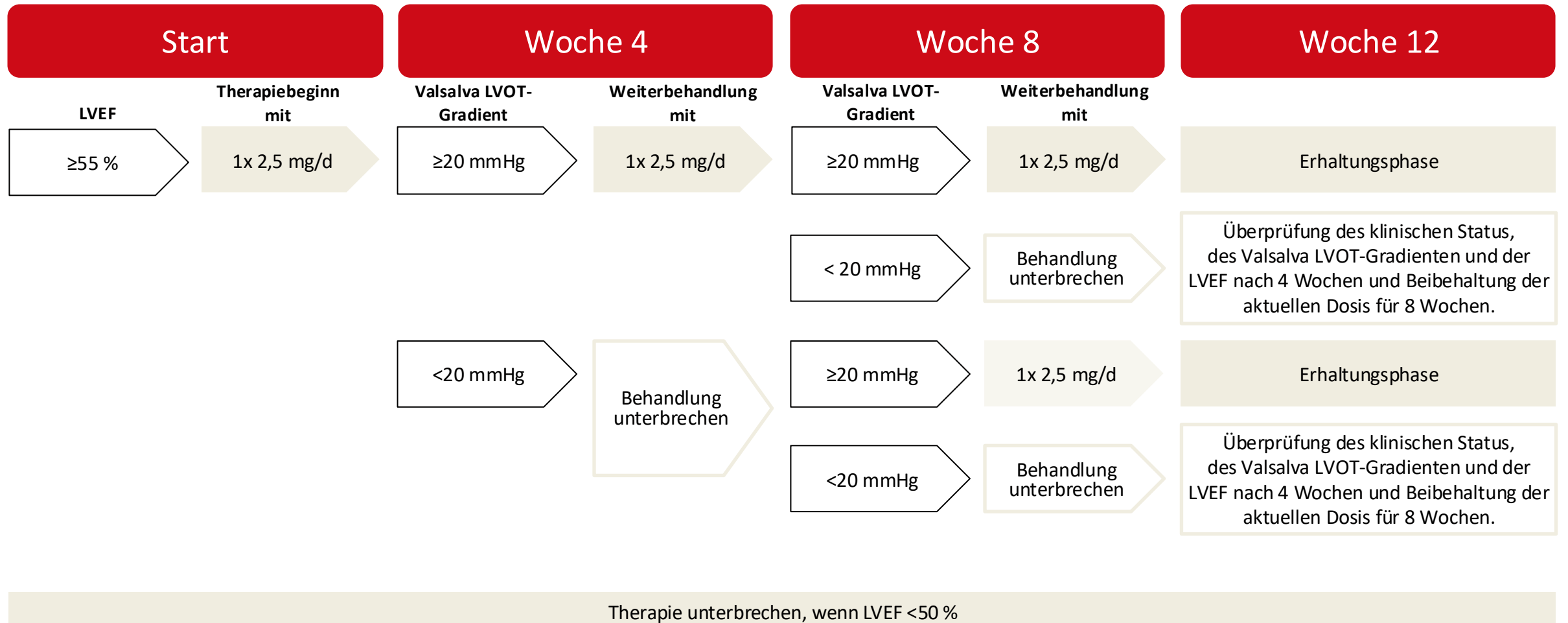


Mavacamten - Einleitung der Behandlung



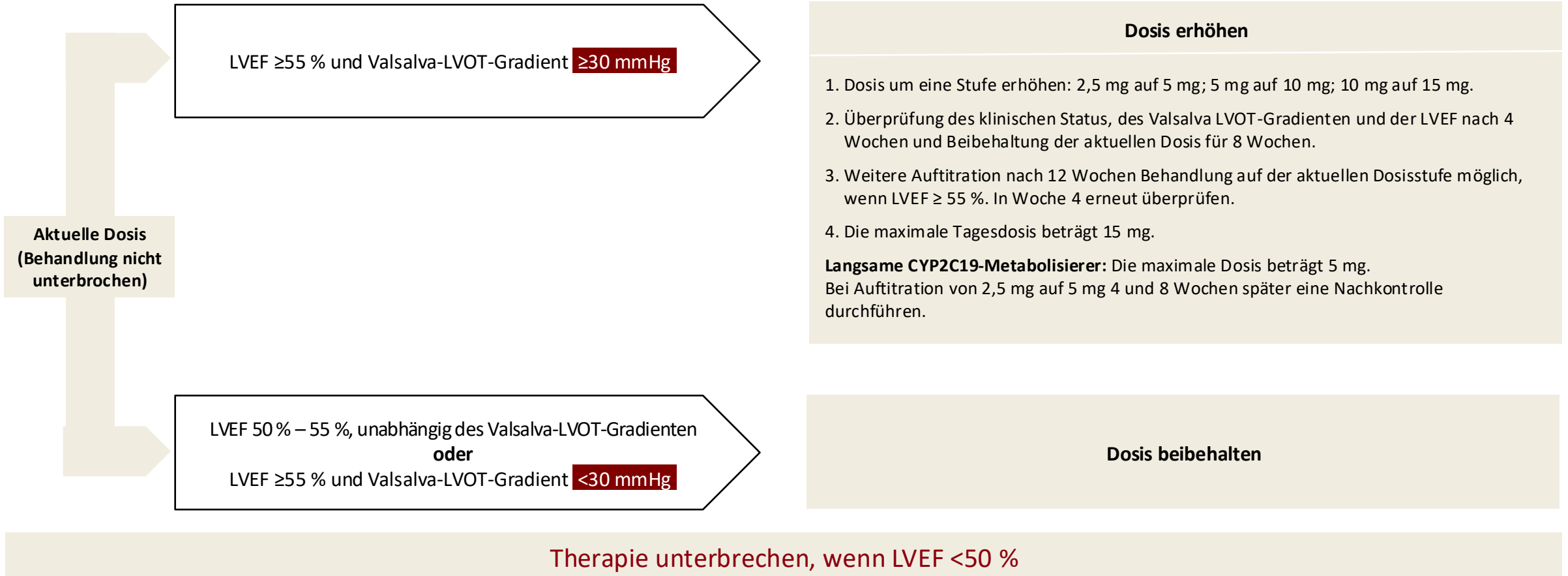
Mavacamten - Einleitung der Behandlung

(bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern, noch nicht bekanntem CYP2C19-Status, Child-Pugh A+B)

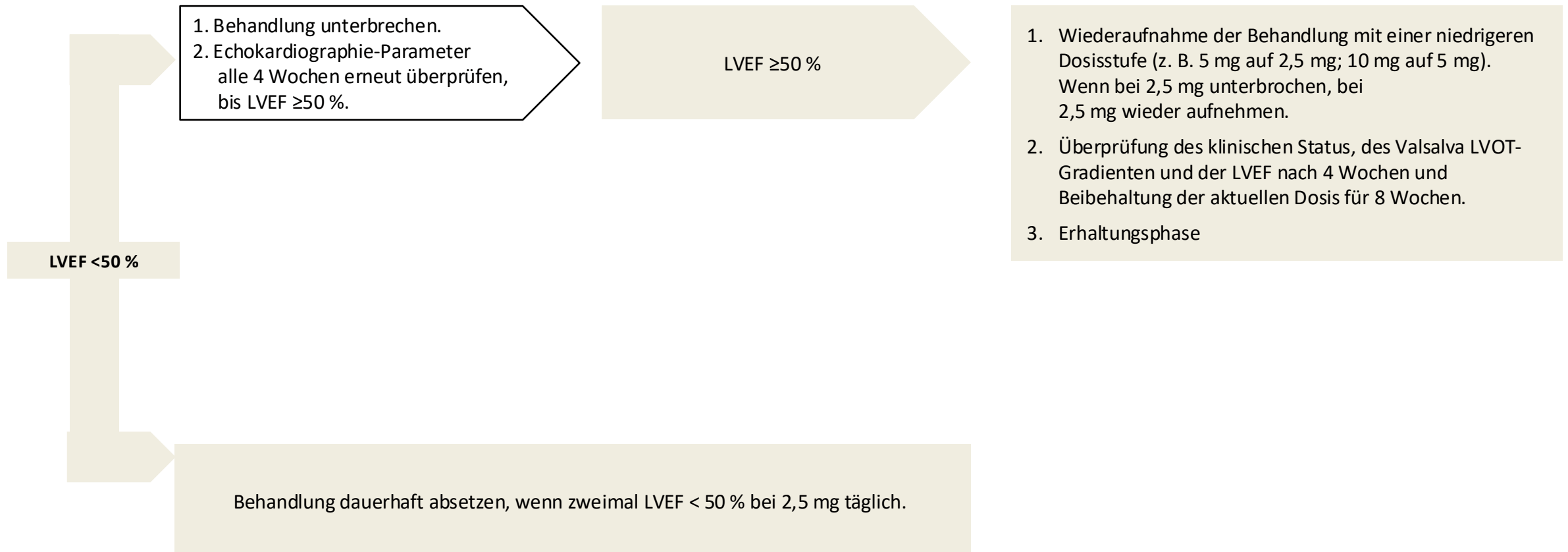


Mavacamten - Dosierung: Erhaltungstherapie

Woche 12 und anschließende Kontrollen 1x pro Quartal



Mavacamten - Dosierung: Unterbrechung der Behandlung



Mavacamten: Warnhinweise

Warnhinweise:

- Systolische Dysfunktion, definiert als symptomatische LVEF <50 %
- Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion
- Risiko für Herzinsuffizienz oder Verlust des Ansprechens auf Mavacamten aufgrund von Wechselwirkungen mit CYP3A4 und CYP2C19-Inhibitoren und Induktoren
- Gleichzeitige Anwendung negativ inotroper Arzneimittel
- Embryofetale Toxizität



Mavacamten: Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Mavacamten sind:

- Schwindel (17 %)
- Dyspnoe (12 %)
- Systolische Dysfunktion (5 %)
- Synkope (5 %)



Mavacamten Wechselwirkungen - Fazit

Bei Beginn und Beendigung einer Komedikation bei Mavacamten-Therapie müssen mögliche Wechselwirkungen identifiziert werden

1. Erfassung der kompletten Medikation (Augenmerk auf CYP 2C19 und 3A4)
2. Durch Datenbank unterstützte Interaktionsprüfung
3. Beachtung von Kontraindikationen (am besten Blick in die Fachinformation)
 - Risiko Herzinsuffizienz oder Wirkungsverminderung



MAVACAMTEN: REAL-WORLD EXPERIENCE FROM 22 MONTHS OF THE RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS) PROGRAM

Milind Y. Desai, MD, MBA

Vice Chair, Heart Vascular Thoracic Institute, and Director of HCM Center, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

Co-authors:

Dewey Seto, BSBA; Michael Cheung, DHSc; Michele Coiro, MBA; Niki Patel, PharmD;

Arnaud Bastien, MD; Jeffrey Lockman, PhD; and Sonia Afsari, MD

Bristol Myers Squibb

Matthew W. Martinez, MD

Hypertrophic Cardiomyopathy Center, Morristown Medical Center, Morristown, NJ



M. Desai is a consultant for BMS, Cytokinetics, Viz.ai, Tenaya Therapeutics, and Edgewise Therapeutics.

D. Seto, M. Cheung, M. Coiro, N. Patel, A. Bastien, J. Lockman, and S. Afsari are employees and/or minor shareholders of BMS.

M. Martinez is an advisory board and steering committee member as well as an unbranded speaker for BMS



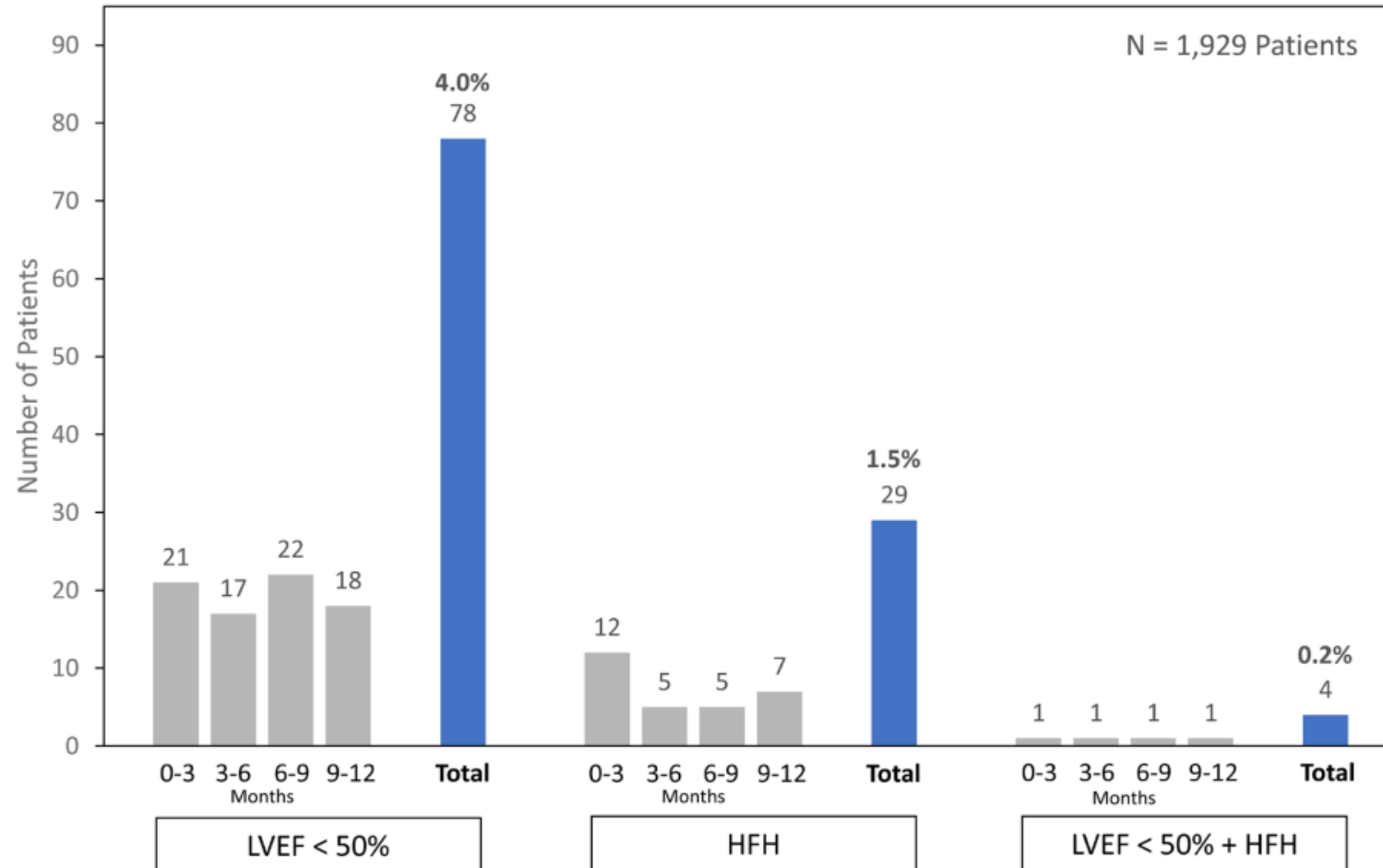
- Das REMS Programm für Mavacamten wurde geschaffen, um das Risiko für eine Herzinsuffizienz aufgrund einer systolischen Dysfunktion möglichst klein zu halten.
- Diagnose und Entscheidungen für eine Behandlung für Patienten mit einer obstruktiven HCM wurden von REMS-zertifizierten Ärzten getroffen.
- Von den 6299 Patienten, die in den ersten 22 Monaten mindestens eine Dosis Mavacamten bekamen, waren 60.0% Frauen; 64.6% waren >60 Jahre alt.



Sicherheitsdaten aus den USA: ≥ 1 Jahr Mavacamten

US Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Program

Treatment with mavacamten for ≥ 1 year: Patients who experienced LVEF $< 50\%$ and/or heart failure requiring hospitalization



99.4%

No identified drug interaction

240 checklists (0.5%) identified a concurrent medication that required

- a dose reduction of mavacamten (0.25%)
- discontinuation of the other drug (0.21%)

In all but **1 case**, identified potential drug interactions were resolved before mavacamten was dispensed

Conclusions

- Description of feasibility and experience of the first 22 months of the REMS program for prescribing mavacamten in the largest dataset published to date: **>6,000 symptomatic obstructive HCM patients.**
- The need for interruption for LVEF <50% was very low, including for patients on therapy ≥ 1 year, with even fewer LVEF reductions associated with HFH.
- **The majority of patients treated required 5 mg or 10 mg dose**
 - vLVOT gradient was reduced to <30 mmHg for more than two thirds of patients at 6 months and more than half experienced a reduction to less than 20 mmHg.
- A low proportion of patients had potential drug-drug interactions identified on Drug Interaction and Counseling Checklists with a low number requiring a mavacamten dose reduction.
- The data suggest favorable real-world experience with mavacamten, and that REMS oversight is fulfilling its intended purpose of monitoring for heart failure and potential drug interactions.

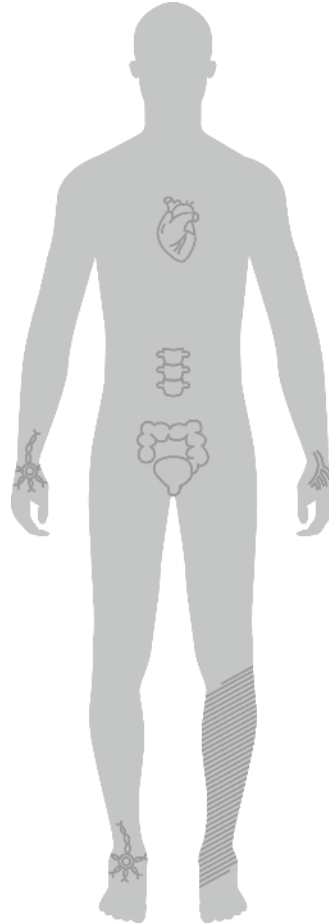
Diagnostik kardiale ATTR Amyloidose

Präsentation/ Anamnese

- ▶ **Kurzatmigkeit.**
- ▶ Müdigkeit und Schwäche.
- ▶ Nicht-Ansprechen auf Standard-Herzinsuffizienz-Therapie (ACE-Hemmer, Beta-Blocker).
- ▶ Mangelnde körperliche Belastbarkeit.
- ▶ **Bilaterales Karpaltunnelsyndrom.**
- ▶ **Spinalkanalstenose.**

CV-Körperliche Untersuchung

- ▶ **Ödeme** in den unteren Extremitäten und Aszites.
- ▶ Normaler Blutdruck bei vorhergehender behandlungsbedürftiger Hypertonie.



Echokardiographie

- ▶ **Herzwandverdickung ≥ 12 mm.**
- ▶ Reduktion in der longitudinalen Ausdehnung mit „apical sparing“.
- ▶ Geringer Perikarderguss.
- ▶ HFpEF ohne Hypertonie.

EKG

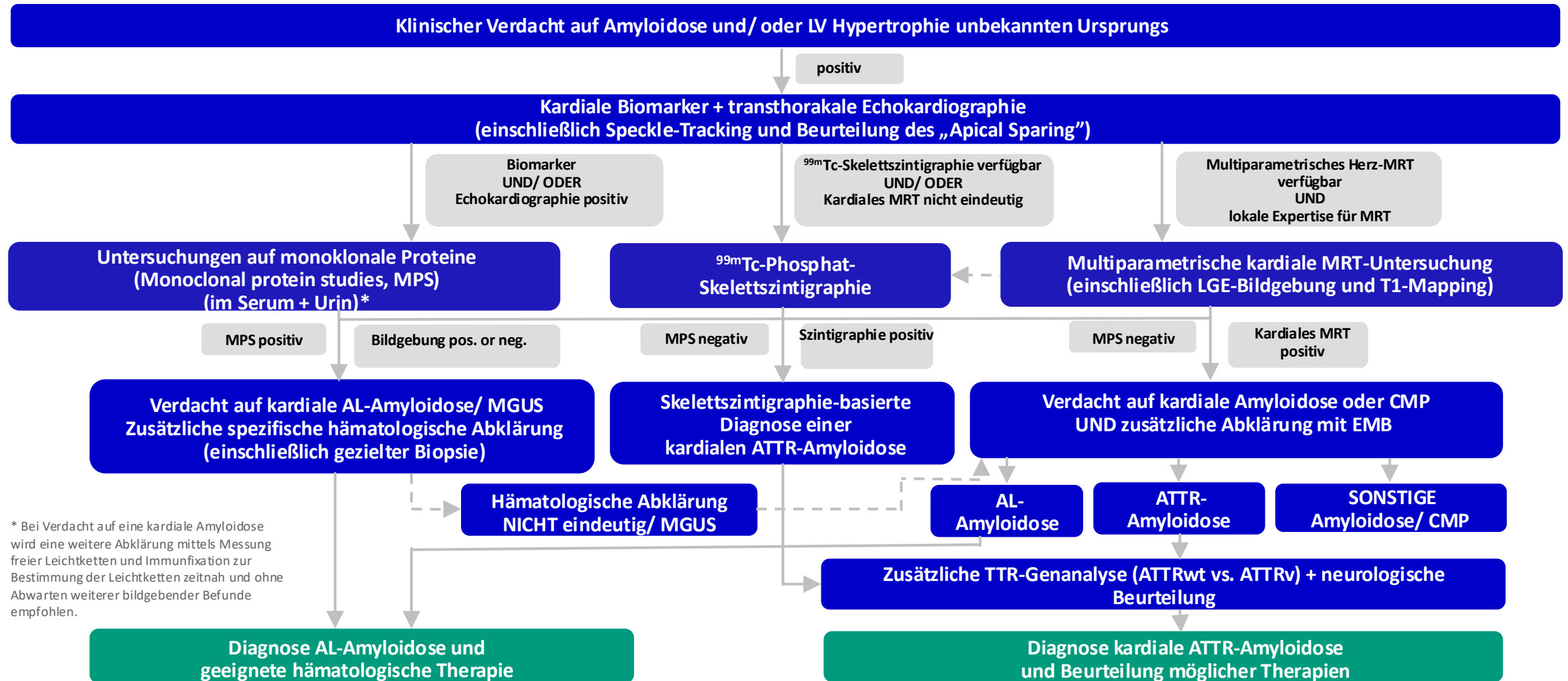
- ▶ **Relative Niedervoltage.**
- ▶ Pseudoinfarktmuster.
- ▶ Vorhofflimmern.

Labor

- ▶ **Deutliche Erhöhung von NT-proBNP.**



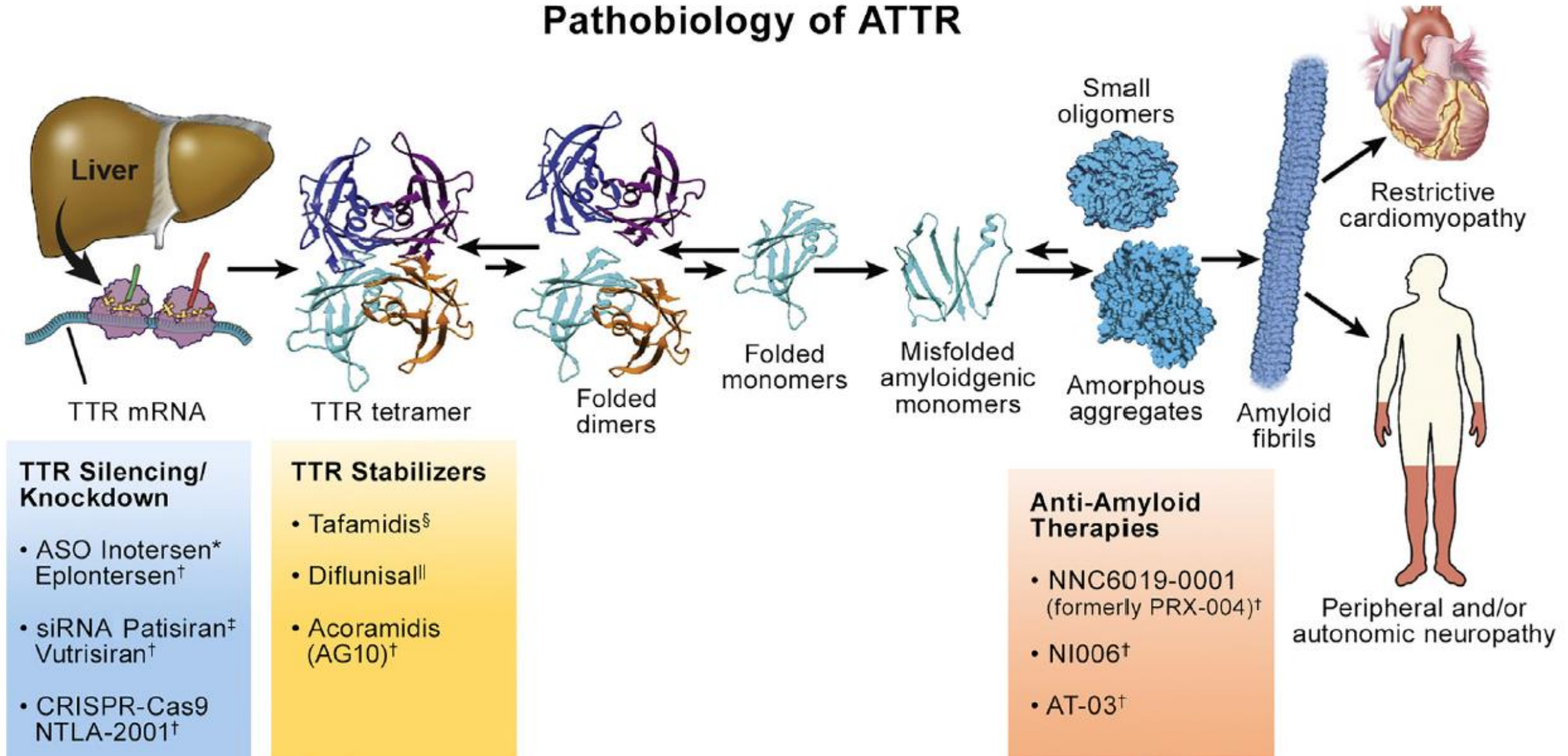
Diagnostik kardiale ATTR Amyloidose



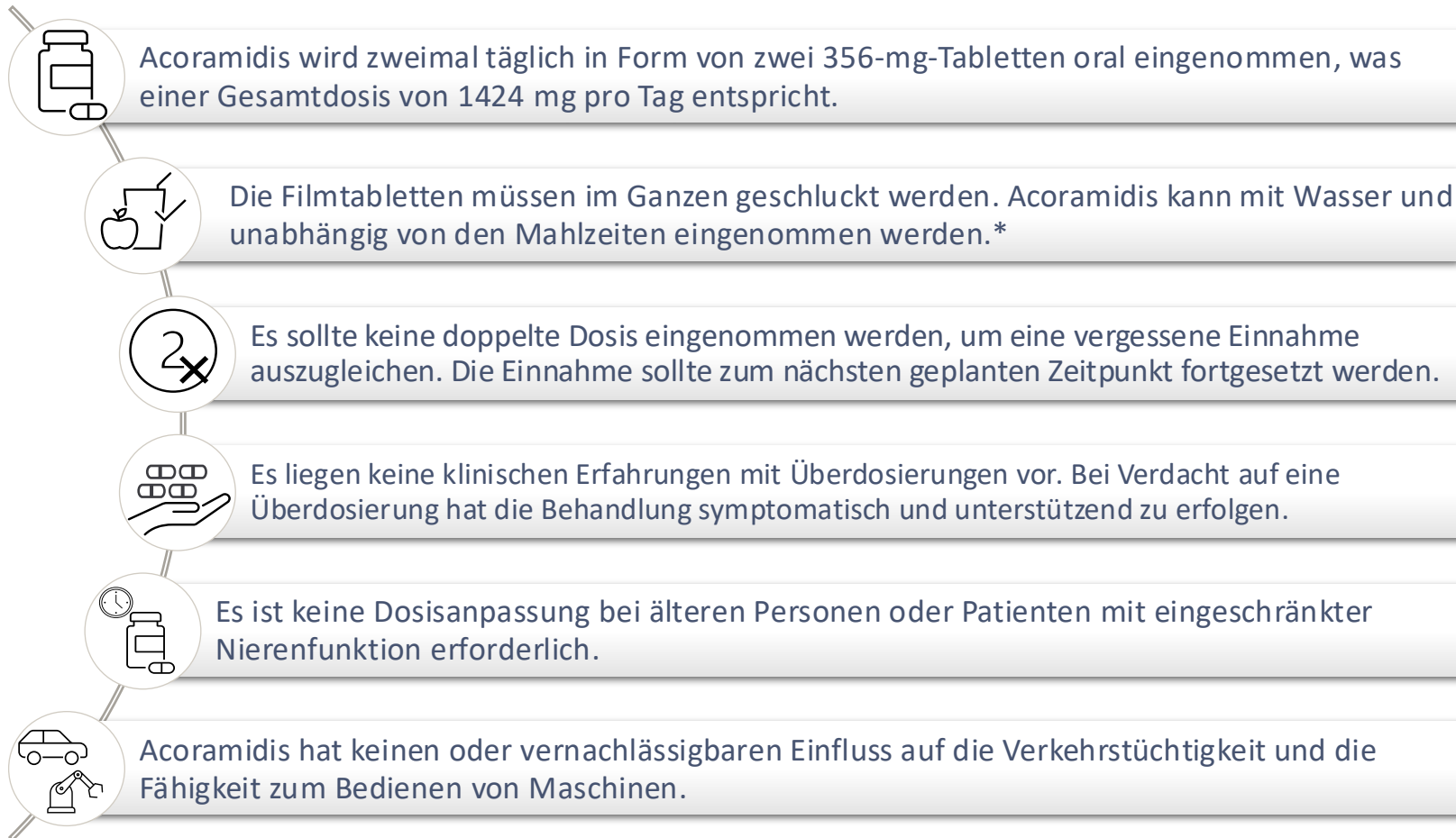
CMP = Kardiomyopathie; EMB=Endomyokardbiopsie; MGUS = Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz; MPS = Monoclonal protein studies
Adaptiert nach 1. Yilmaz et al., Clin Res Cardiol 2021, Figure 6, doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3



Pathobiology of ATTR



Acoramidis wird zweimal täglich eingenommen



*Die Gesamtaufnahme von Acoramidis wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.
Acoramidis. Fachinformation, aktueller Stand.



ROUNDUP: Bayer erhält EU-Zulassung für Herzmedikament Acoramidis

Dienstag, 11.02.25 21:39

 Teilen  Link kopieren  boerse.de-Newsletter



Bildquelle: Unternehmensbild: Bayer

BERLIN (dpa-AFX) - **Bayer** darf das Herzmedikament Acoramidis in der Europäischen Union auf den Markt bringen. Die Europäische Kommission habe die entsprechende Zulassung für das Mittel mit dem Markennamen Beyontra erteilt, hieß es vom Pharma- und Agrarchemiekonzern am Dienstag. Mit dem Medikament sollen erwachsene Patienten mit sogenannter Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) behandelt werden. Diese fortschreitende Krankheit schädigt den Herzmuskel und bringt eine schlechte Prognose für die Patienten mit sich. Die zulassungsrelevante, klinische Phase-III-Studie zu Acoramidis in dieser Indikation hatte eine klar positive Auswirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte - Sterblichkeit und Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen - gezeigt.



Alnylam erhält von der Europäischen Kommission die Zulassung für AMVUTTRA® (Vutrisiran) zur Behandlung von ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie

10**Jun 2025****CAMBRIDGE, Massachusetts**

Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: ALNY), das führende Unternehmen im Bereich der RNA-Interferenz (RNAi)-Therapeutika, gab heute bekannt, dass die Europäische Kommission (EK) die Zulassung für die Behandlung von Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidosen bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) als zusätzliche Indikation für sein Orphan-RNAi-Therapeutikum AMVUTTRA® (Vutrisiran) erteilt hat. Die Zulassung erweitert die Indikation für AMVUTTRA, das nun das erste und einzige RNAi-Therapeutikum ist, das von der EK für die Behandlung der Kardiomyopathie-Symptome der ATTR-Amyloidose und der Polyneuropathie-Symptome der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR) bei Erwachsenen zugelassen ist.

