

Mavacamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

M.Y. Desai,^{1,2} A.T. Owens,³ T. Abraham,⁴ I. Olivotto,⁵ P. Garcia-Pavia,⁶
R.D. Lopes,⁷ P. Elliott,⁸ F. Fernandes,⁹ N. Verheyen,¹⁰ L. Maier,¹¹ B. Meder,¹²
O. Azevedo,¹³ H. Kitaoka,¹⁴ K. Wolski,² Q. Wang,² W. Jaber,² L. Mitchell,²
J. Myers,¹⁵ T. Rano,¹⁶ Z. Gong,¹⁶ Y. Zhong,¹⁶ S. Carter-Bonanza,¹⁶ V. Florea,¹⁶
R. Aronson,¹⁶ and S.E. Nissen,² for the ODYSSEY-HCM Investigators*

N Engl J Med
Volume 393(10):961-972
September 11, 2025

Tomáš Honek

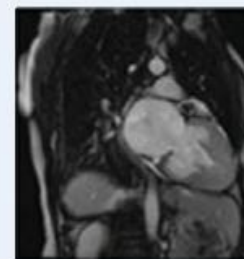
I. Interní kardioangiologická klinika FNUSA, LF MU Brno



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

- Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je komplexní, heterogenní, často dědičné onemocnění myokardu s odhadovanou prevalencí 1:200 až 500 jedinců
- Dynamická obstrukce výtokového traktu levé komory (LVOT) je přítomna až u 70 % pacientů
 - Pacienti však mohou mít příznaky i bez obstrukce LVOT
- V současné době neexistují žádné schválené léčebné metody pro symptomatickou neobstrukční HCM (nHCM)
- V souladu s tím je potřeba najít bezpečnou a účinnou léčbu symptomatických pacientů s nHCM

Příčiny symptomů u nHCM



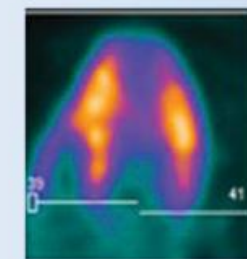
Small LV cavity
Low stroke volume



Diastolic dysfunction
Myocardial stiffness
Reduced compliance
Abnormal lusitropy



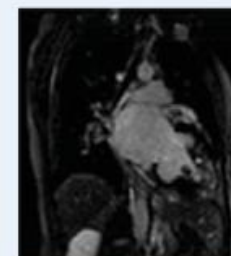
Atrial and/or ventricular arrhythmias
Chronotropic incompetence



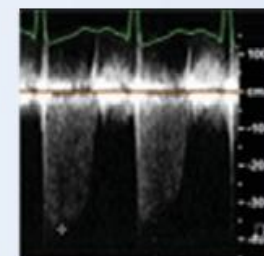
Microvascular disease
Reduced coronary flow reserve



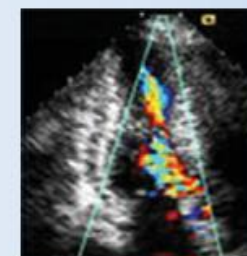
Epicardial CAD
Myocardial bridging



Myocardial fibrosis

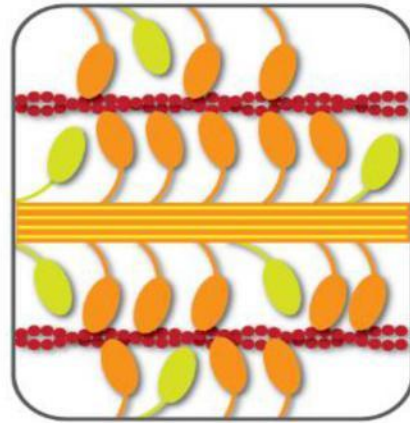


Pulmonary hypertension



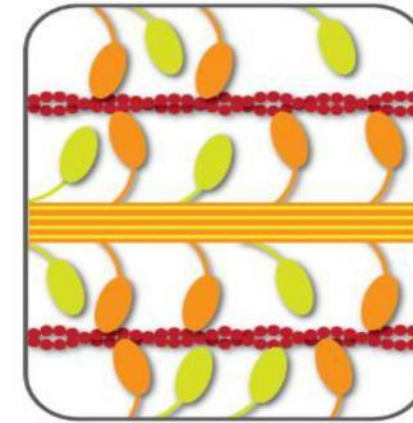
Mid-cavitary obstruction

Mavacamten: First in Class Cardiac Myosin Inhibitor



HCM Sarcomere

- Hyper contractility
- Impaired relaxation
- Altered myocardial energetics



HCM Sarcomere with Mavacamten

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

In patients with symptomatic obstructive HCM, mavacamten improved LVOT gradient, QOL, physical functioning and reduced need for SRT up to 5 years

Also demonstrated favorable cardiac remodeling

Class I indication (ACC/AHA) and Class IIa indication (ESC) guidelines in symptomatic obstructive HCM patients

In phase II trial of nHCM, mavacamten reduced NT-ProBNP and Troponin I (MAVERICK-HCM)

EXPLORER-HCM ([Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03470545) NCT03470545), VALOR-HCM ([Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04349072) NCT04349072), MAVERICK-HCM NCT03442764

Cíl studie

ODYSSEY-HCM (NCT05582395) byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie fáze 3, která hodnotila, zda mavacamten zlepšuje fyzickou kapacitu a zdravotní stav hlášený pacientem u symptomatických dospělých pacientů s neobstrukční HCM.

Enrollment in the ODYSSEY-HCM trial

- Multicentrická – 201 center

- V ČR 4 centra

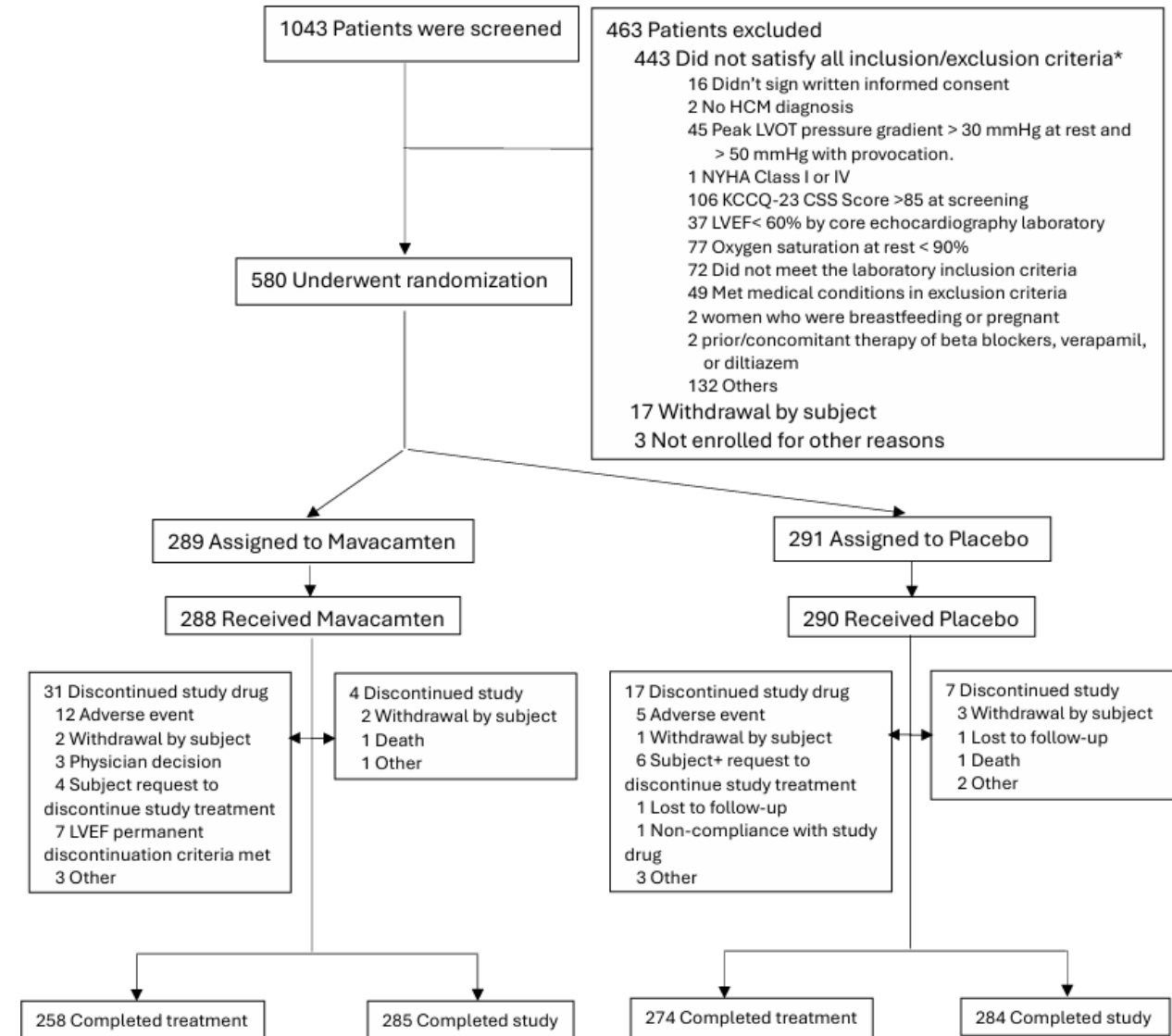
FNUSA (prof. Krejčí) – 2

IKEM (doc. Kubánek) – 5

VFN (doc. Zemánek) – 2

Edumed (dr. Veselý) – 1

- Dec 2022 – Mar 2024



* Some patients may not satisfy more than one inclusion criteria or had several exclusion criteria.

Vybraná inclusion a exclusion kritéria

Key Inclusion Criteria

- Diagnosis of HCM consistent with current ACC/AHA/ESC guidelines
- Peak LVOT < 30 mm Hg at rest and < 50 mm Hg with provocation
- New York Heart Association (NYHA) Class II or III
- KCCQ-23 CSS Score ≤ 85 at screening
- LVEF $\geq 60\%$
- Oxygen saturation >90% and respiratory exchange ratio (RER) ≥ 1.0 on CPET
- Negative pregnancy test in women of child bearing potential at screening and randomization
- NT-proBNP ≥ 200 pg/mL or BNP ≥ 70 pg/mL (if no AF); **OR** NT-proBNP ≥ 500 pg/mL or BNP ≥ 150 pg/mL (if Afib/flutter)
- Any of the following:
 - i. Elevated cardiac troponin (T or I) > 99th percentile
 - ii. Evidence of LV diastolic dysfunction (average E/e' > 14 or LAVI > 34 mL/m²)

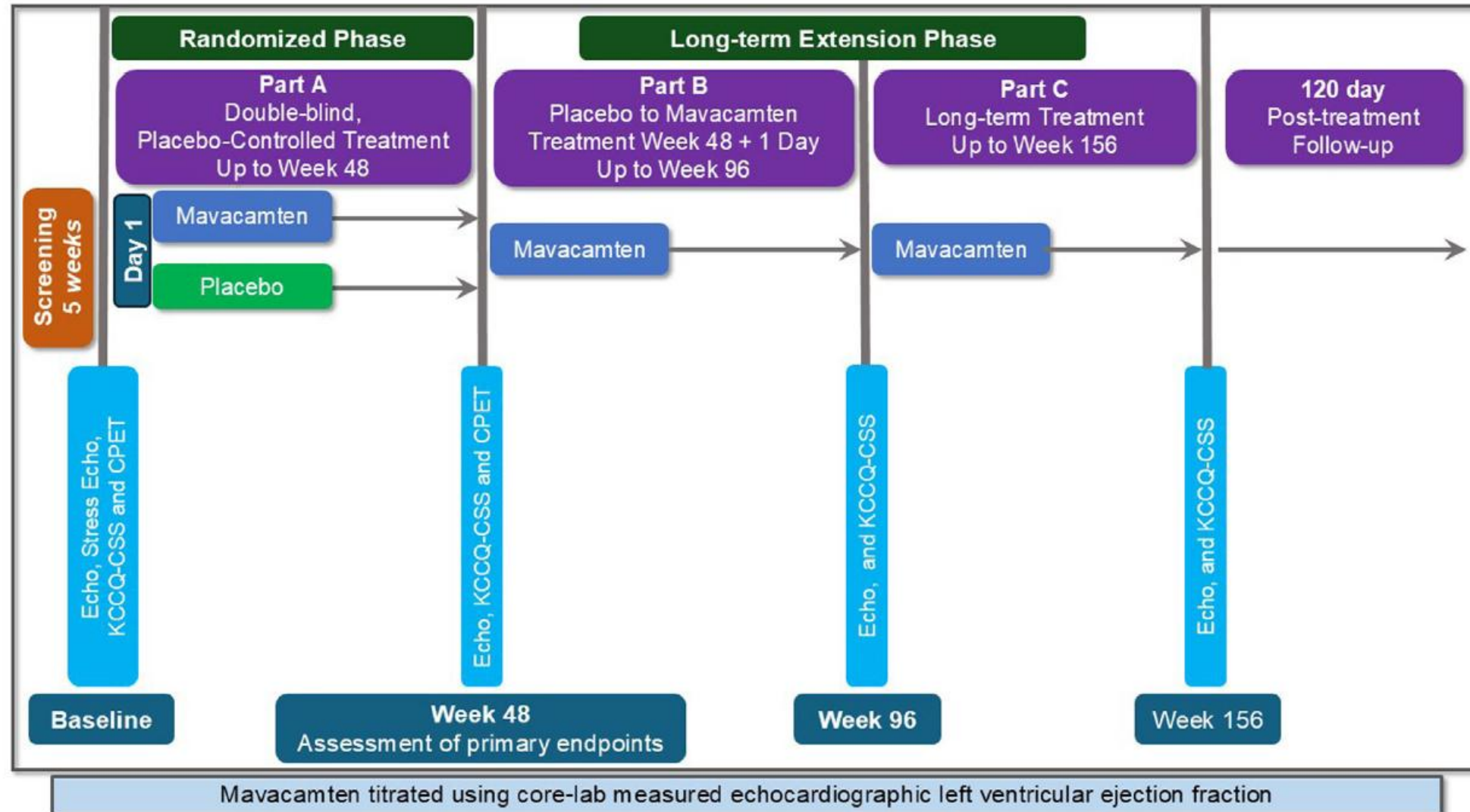
Key Exclusion Criteria

- Infiltrative or storage disorder causing cardiac hypertrophy
- Paroxysmal or persistent (non-permanent) AF at the time of screening
- ICD placement or pulse generator change within 2 months prior to screening or planned ICD
- Acute HF from 4 weeks prior to screening up to randomization
- Any severe obstructive/regurgitant valvular heart disease requiring surgery
- Significant CAD, heart transplant, or implanted LV assist device
- Patients with mid-cavity obstruction, apical HCM, or post SRT are not excluded
- Concomitant use of strong inhibitors of cytochrome P450 (CYP) 2C19
- Clinically documented LV aneurysm ≥ 2 cm

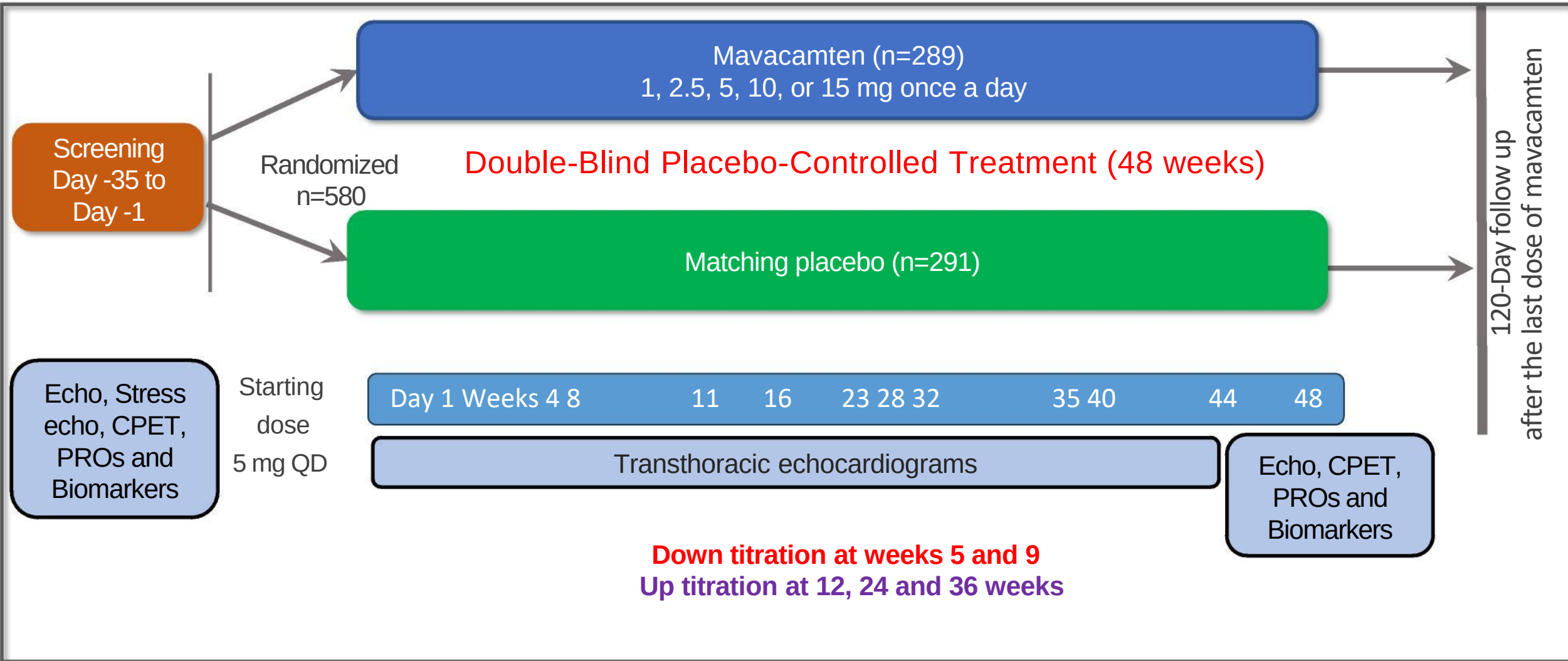
All inclusion/exclusion criteria confirmed by the relevant core-laboratories

Design studie

FIGURE 1 Study Design



Design studie – 48 týdnů



Mavacamten titrated using core-lab measured echocardiographic left ventricular ejection fraction

- Primární cílový parametr - složený: Změna od výchozího stavu do 48. týdne v
 - Maximální spotřeba kyslíku (pVO₂) stanovená pomocí CPET
 - Hodnocení symptomů pomocí KCCQ-23 CSS (rozsah 0 – 100, přičemž vyšší skóre značí lepší zdravotní stav)
 - alespoň jeden primární cílový parametr musel být statisticky významný
- Sekundární cílové parametry: Změny od výchozího stavu do 48. týdne v
 - Hodnocení efektivity ventilace pomocí strmosti křivky minutové ventilace a výdeje oxidu uhličitého (VE/VCO₂ slope)
 - Podíl účastníků se zlepšením alespoň o 1 třídu NYHA
 - NT-proBNP
 - Hodnocení dušnosti pomocí Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of breath (HCMSQ SoB) (rozsah 0 – 18, přičemž nižší skóre značí menší dušnost)
- Bezpečnostní cílové parametry
 - Ejekční frakce levé komory $\leq 30\%$, $< 50\%$, hospitalizace pro městnavé srdeční selhání, síňová nebo ventrikulární tachyarytmie a MACE-plus epizody (definované jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP, hospitalizace pro srdeční selhání, hospitalizace pro arytmiie nebo adekvátní ICD terapie)

Baseline charakteristiky

Characteristic	Placebo (N=291)	Mavacamten (N=289)
Age – yr	55.7±14.4	56.4±14.7
Male sex – no. (%)	166 (57.0)	148 (51.2)
White race – no. (%)	205 (70.4)	195 (67.5)
Duration of nonobstructive HCM disease – yr	10.5±9.5	10.1±9.0
New York Heart Association functional class		
Class II	202 (69.4)	203 (70.2)
Class III	89 (30.6)	86 (29.8)
Implantable cardioverter-defibrillator, n (%)	120 (41.2)	113 (39.1)
History of atrial fibrillation– no. (%)	83 (28.5)	97 (33.6)
Background HCM therapy		
Beta blocker	226 (77.7)	227 (78.5)
Calcium channel blocker	36 (12.4)	34 (11.8)
Echocardiographic parameters		
LV ejection fraction – %	65.7±4.0	65.8±4.0
Left atrial volume index – mL/m ²	43.2±14.5	43.7±16.9
Max LV Wall Thickness – mm	20.7±3.9	21.0±4.3
Average E/e'	13.5±5.4	13.1±5.7
pVO₂ – ml/kg/min	17.9±5.5	18.4±5.9
VE/VCO ₂ – slope	37.1±8.6	36.8±8.6
KCCQ-23 CSS – points	57.5±19.1	56.3±20.7
HCMSQ SoB – points	5.6±3.2	6.0±3.2
Median NT-proBNP (IQR) – ng/L	832 (458, 1624)	1028 (485, 1784)
Median high sensitivity cardiac troponin I (IQR) – ng/L	28.1 (14.4, 110.9)	29.5 (14.1, 81.1)

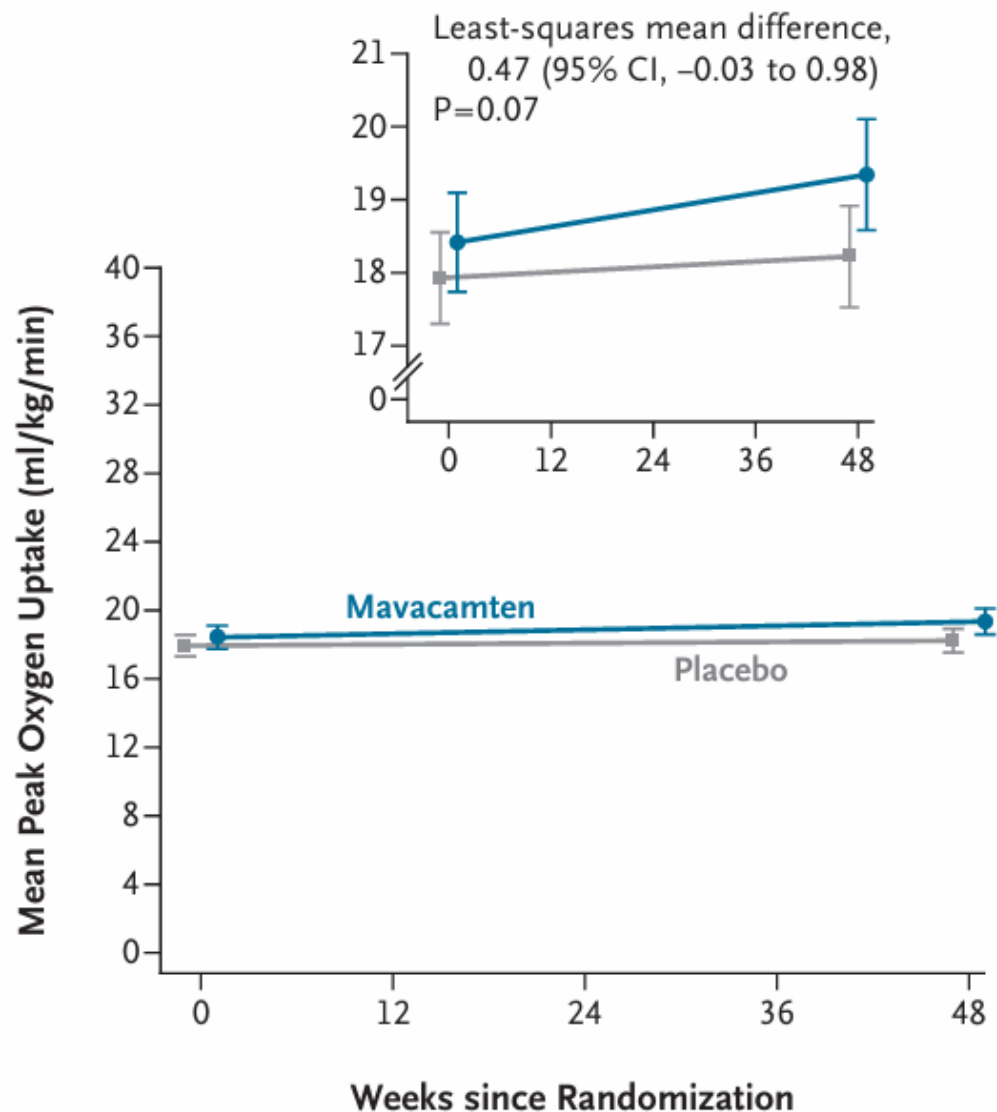
Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points at Week 48 in the Randomized Population.

End Point	Mavacamten (N = 289)	Placebo (N = 291)	Difference (95% CI)*
Primary efficacy end points†			
Change in peak oxygen uptake — ml/kg/min§ p = 0.066			
Least-squares mean (95% CI)	0.52 (0.09 to 0.95)	0.05 (−0.38 to 0.47)	0.47 (−0.03 to 0.98)‡
Change in KCCQ-CSS p = 0.056			
Least-squares mean (95% CI)	13.1 (10.7 to 15.5)	10.4 (8.0 to 12.8)	2.7 (−0.1 to 5.6)‡
Secondary efficacy end points			
Change in the slope of minute ventilation divided by carbon dioxide production¶			
Least-squares mean (95% CI)	−0.64 (−1.84 to 0.55)	0.16 (−1.02 to 1.34)	−0.81 (−2.21 to 0.60)
Change in NT-proBNP level			
Geometric mean ratio of level at wk 48 to level at baseline (% coefficient of variation)	0.42 (5.84)	1.02 (5.66)	0.41 (0.36 to 0.47)
95% CI	0.37 to 0.47	0.91 to 1.13	
Improvement of at least one NYHA functional class level			
No. of patients (%)	105 (36.3)	92 (31.6)	5.0 (−2.3 to 12.2)**
Change in HCMSQ shortness-of-breath score			
Least-squares mean (95% CI)	−1.8 (−2.2 to −1.4)	−1.1 (−1.5 to −0.7)	−0.7 (−1.2 to −0.2)

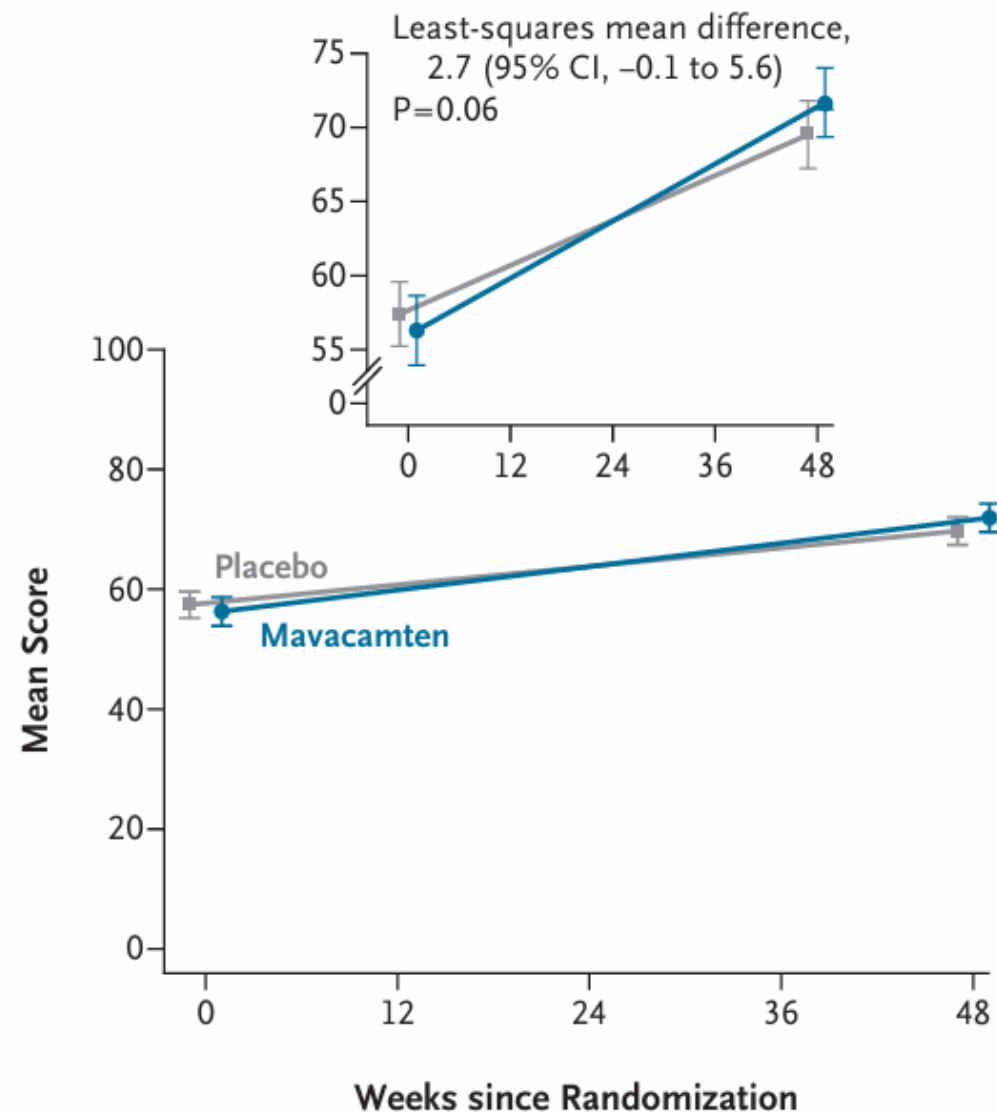
‡ P=0.06 for the change in the 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score (KCCQ-CSS) and P=0.07 for the change in peak oxygen uptake. To show statistical significance, a P value of less than 0.04 was required for the change in KCCQ-CSS and a P value of less than 0.01 was required for peak oxygen uptake. Neither objective was met, and the graphical testing plan was stopped. No further P values are provided. The graphical testing plan is shown in Figure S2.

Primární endpointy

A Change in Peak Oxygen Uptake

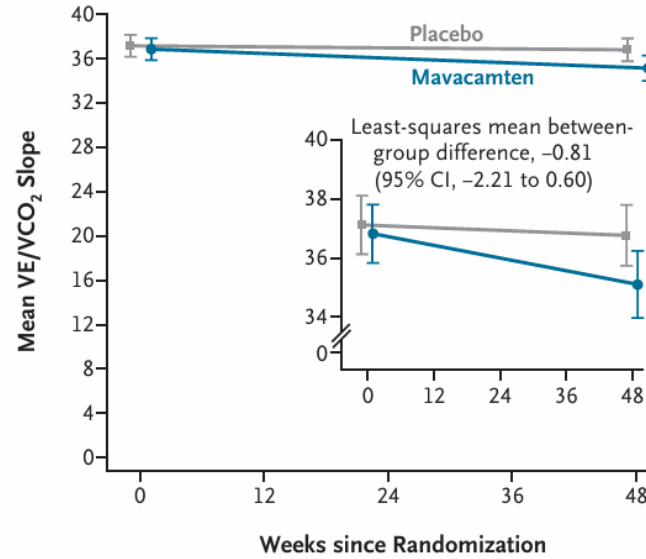


B Change in KCCQ-CSS

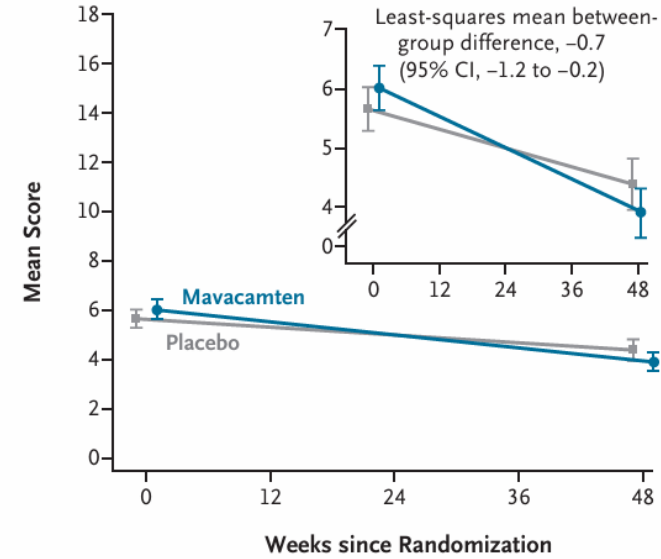


Sekundární endpointy

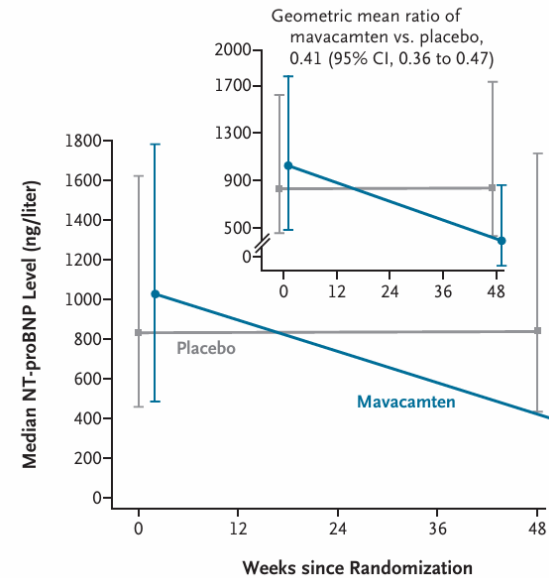
A Slope of VE/VCO₂



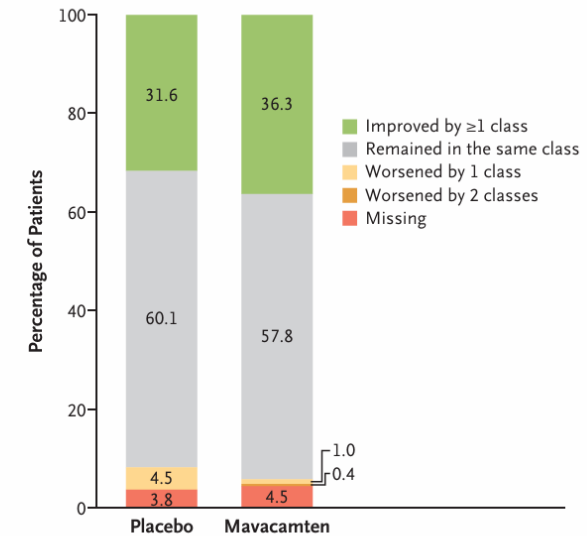
B Change in HCMSQ Shortness-of-Breath Score



C NT-proBNP Level



D Change in NYHA Classification



Bezpečnostní události

	Placebo (N=290)	Mavacamten (N=288)
Total Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)	239 (82.4)	250 (86.8)
TEAEs leading to treatment interruption	15 (5.2)	42 (14.6)
TEAEs leading to drug discontinuation	8 (2.8)	15 (5.2)
TEAEs leading to death	1 (0.3)	1 (0.3)
Total Serious Adverse Events (SAEs)	44 (15.2)	55 (19.1)
Cardiac and Vascular Disorders		
Congestive heart failure	5 (1.7)	19 (6.6)
Atrial tachyarrhythmias	10 (3.4)	12 (4.2)
Ventricular tachyarrhythmias	1 (0.3)	3 (1.0)
Hypertension	2 (0.7)	0
Nervous system disorders	6 (2.1)	9 (3.1)
Cerebral infarction	0	2 (0.7)
Cerebrovascular accident	1 (0.3)	2 (0.7)
Syncope	2 (0.7)	2 (0.7)
Cerebral hemorrhage	0	1 (0.3)
Seizure	1 (0.3)	1 (0.3)
Transient ischemic attack	1 (0.3)	1 (0.3)
Ischemic stroke	1 (0.3)	0
Major adverse cardiac events plus	17 (5.9)	27 (9.4)

Major adverse cardiac events plus include cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, hospitalization for heart failure, hospitalization for arrhythmias, or appropriate implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy.

Bezpečnost

- K přerušení léčby hodnoceným lékem nebo trvalému ukončení léčby došlo u 42 (14,6 %) a 15 (5,2 %) pacientů léčených mavacamtenem a u 15 (5,2 %) a 8 (2,8 %) pacientů léčených placebem
- Ejekční frakce levé komory (LVEF) < 50 % se vyskytla u 62 (21,5 %) pacientů léčených mavacamtenem oproti 5 (1,7 %) pacientům léčeným placebem, zatímco ≤ 30 % bylo pozorováno u 7 (2,4 %) pacientů ve skupině s mavacamtenem a u žádného ve skupině s placebem

Další poznatky a limitace studie

- Dávkování mavacamtenu bylo řízeno měsíčními měřeními LVEF s využitím farmakokinetického a farmakodynamického modelování
 - Téměř polovina pacientů (49,1 %) dostávala v konečné dávce 10 mg nebo 15 mg, zatímco 9,3 % dostávalo dávku 1 nebo 2,5 mg
 - Titrační schéma založené na LVEF ve studii ODYSSEY-HCM pravděpodobně vysvětluje 21,5% incidenci $LVEF \leq 50$ %, která se po přerušení léčby mavacamtenem restituovala
- Populace studie měla delší anamnézu HCM a pokročilejší onemocnění
- Pacienti s placebem vykazovali průměrné 10 bodové zlepšení v KCCQ-23 CSS, pravděpodobně v důsledku optimalizace základní terapie HCM, včetně dřívějšího rozpoznání a léčby arytmií
- Primární výsledky reflektují 48 týdnů léčby a nezahrnují žádné dlouhodobé údaje

Závěrem

- U pacientů se symptomatickou neobstrukční HCM nevedl mavacamten ve srovnání s placebem ke statisticky významnému zlepšení fyzické kapacity hodnocené pomocí pVO2 nebo symptomům hodnoceným pacientem hodnoceného pomocí KCCQ-23 CSS po 48 týdnech
- Reverzibilní symptomy byly pozorovány u pacientů s nHCM, což podporuje důležitost titrace dávky strategie
- Prohloubení hodnocení, biomarkerů a budoucí podrobná analýza respondentů dále osvětlí možný mechanismus účinku u vybrané skupiny pacientů s nHCM

Děkuji za pozornost