

Aficamten vs Metoprolol as Monotherapy for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy



**ESC Congress
2025 Madrid**

TOGETHER WITH

**World Congress
of Cardiology**

Pablo Garcia-Pavia^{1,2}, Martin S. Maron, Ahmad Masri, Bela Merkely, Michael E. Nassif, Maria Luisa Peña-Peña, Roberto Barriales-Villa, Ozlem Bilen, Melissa Burroughs, Brian Clagggett, Juan Pablo Costabel, Edileide de Barros Correia, Anne M. Dylbro, Perry Elliott, Sheila M. Hegde, Neal K. Lakdawala, Gregory D. Lewis, Amy Mann, Zi Michael Miao, Ajith Nair, Steen H. Poulsen, Patricia Reant, P. Christian Schulze, Scott D. Solomon, Andrew Wang, Regina Sohn, Indrias Berhane, Stephen B. Helmer, Daniel L. Jacoby, Stuart Kupfer, Fady I. Malik, Amy Wohltman, Michael A. Fifer, on behalf of the MAPLE-HCM Investigators

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 11, 2025

VOL. 393 NO. 10

Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

P. Garcia-Pavia,^{1,2} M.S. Maron,³ A. Masri,⁴ B. Merkely,⁵ M.E. Nassif,^{6,7} M.L. Peña-Peña,⁸ R. Barriales-Villa,⁹ O. Bilen,¹⁰ M. Burroughs,¹¹ B. Claggett,¹² J.P. Costabel,¹³ E..B. Correia,¹⁴ A.M. Dybro,¹⁵ P. Elliott,¹⁶ S.M. Hegde,¹² N.K. Lakdawala,¹² G.D. Lewis,¹⁷ A. Mann,¹⁸ Z.M. Miao,¹² A. Nair,¹⁹ S.H. Poulsen,¹⁵ P. Reant,²⁰ P.C. Schulze,²¹ S.D. Solomon,¹² A. Wang,²² R. Sohn,²³ I. Berhane,²³ S.B. Heitner,²³ D.L. Jacoby,²³ S. Kupfer,²³ F.I. Malik,²³ A. Wohltman,²³ and M.A. Fifer,²⁴ for the MAPLE-HCM Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

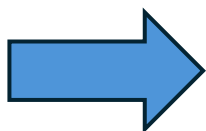
Beta-blockers have been the initial treatment for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) despite limited evidence of their efficacy. Aficamten is a cardiac myosin inhibitor that reduces left ventricular outflow tract gradients, improves exercise capacity, and decreases HCM symptoms when added to standard medications. Whether aficamten as monotherapy provides greater clinical benefit than beta-blockers as monotherapy remains unknown.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed at the end of the article. Pablo. Garcia-Pavia can be contacted at pablogpavia@cnic.es or at the Department of Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Manuel de Falla 2, Majadahonda, Madrid 28222, Spain.

Úvod



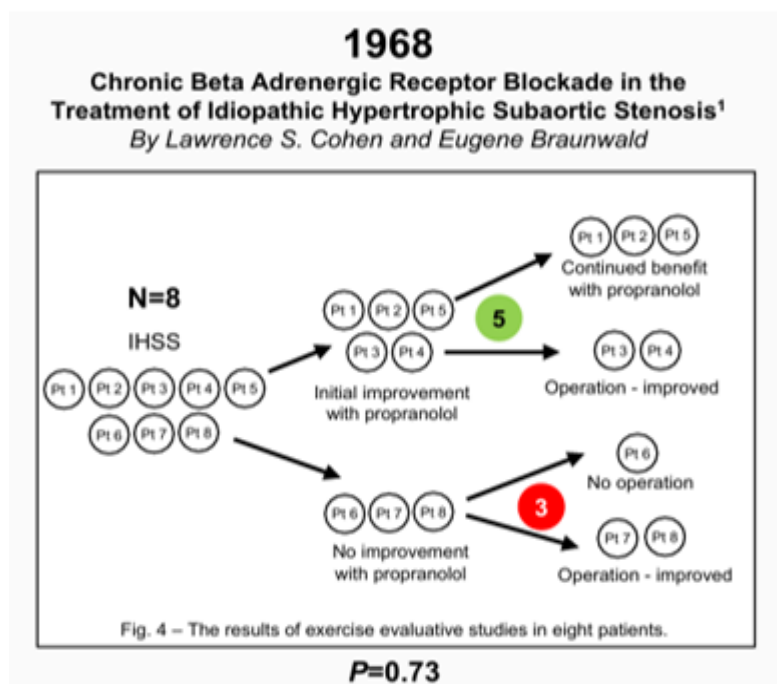
- **Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie** (oHCM) je charakterizovaná hypertrofií, hyperkontraktilitou a obstrukcí ve výtokovém traktu LK (LVOT) – důsledkem je vznik limitujících symptomů a snížení zátěžové kapacity
- **Aficamten** = myosinový inhibitor, mechanismem účinku je snížení hyperkontraktility myokardu
- U pacientů s oHCM symptomatických i přes standardní terapii vedlo **přidání Aficamtenu**
 - ke zvýšení zátěžové kapacity
 - zlepšení symptomů
 - normalizaci gradientů v LVOT
 - redukci počtu nemocných splňujících kritéria pro RST
 - zlepšení kardiálních biomarkerů, strukturálních a funkčních parametrů



Betablokátory v terapii oHCM



Beta-blokátory – přes limitovanou evidenci první linií léčby symptomatické oHCM téměř po dobu 60 let



. Cohen LS, Braunwald E. Prog Cardiovasc Dis 1968;11:211-21.



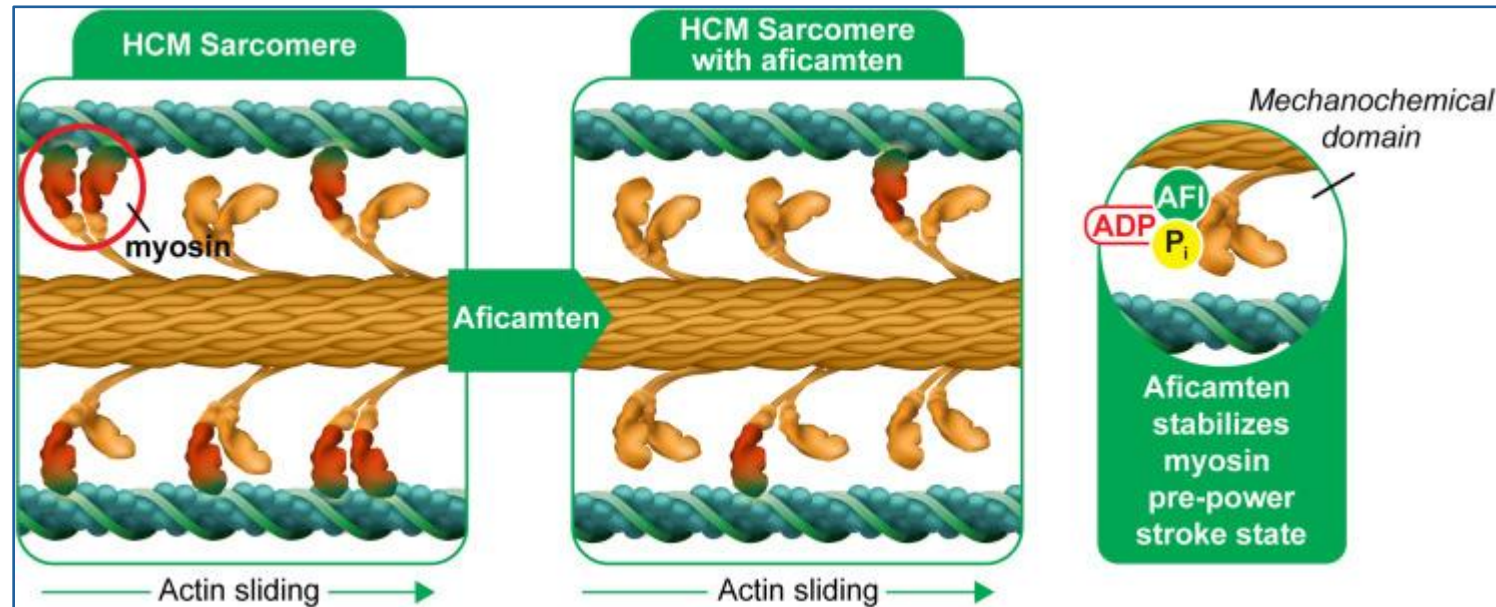
2023 ESC Guidelines ²		
Recommendation	Class ^a	Level ^b
Non-vasodilating beta-blockers, titrated to maximum tolerated dose, are recommended as first-line therapy to improve symptoms in patients with resting or provoked ^c LVOTO.	I	B
^a Class of recommendation; ^b Level of evidence; ^c Provocation with Valsalva maneuver, upright exercise, or oral nitrates if unable to exercise.		

Arbelo E, et al. Eur Heart J 2023;44:3503-626

2024 ACC/AHA Guidelines ³		
COR	LOE	Recommendations
1	B-NR	1. In patients with obstructive HCM and symptoms ^d attributable to LVOTO, non-vasodilating beta-blockers, titrated to effectiveness or maximally tolerated doses, are recommended.
^d Symptoms include effort-related dyspnea or chest pain and occasionally other exertional symptoms (eg, syncope, near syncope) that are attributed to LVOTO and interfere with everyday activity or quality of life.		

. Ommen SR, et al. Circulation 2024;149:e1239-e1311.

Aficamten



MAPLE – HCM: cíle studie



- Zhodnocení bezpečnosti a účinnosti monoterapie aficamtenem ve srovnání s monoterapií metoprololem u symptomatických pacientů s oHCM
- **Primární cíl:** zátěžová kapacita hodnocená VO2 max
- **Sekundární cíle:** - symptomy (funkční třída NYHA, dotazníky kvality života KCCQ-CSS)
 - biomarkery (NT-proBNP)
 - Valsalva LVOTG
 - charakteristika struktury a funkce myokardu (LAVi, LVMi – hodnoceno echokardiograficky)

Maple-HCM design studie

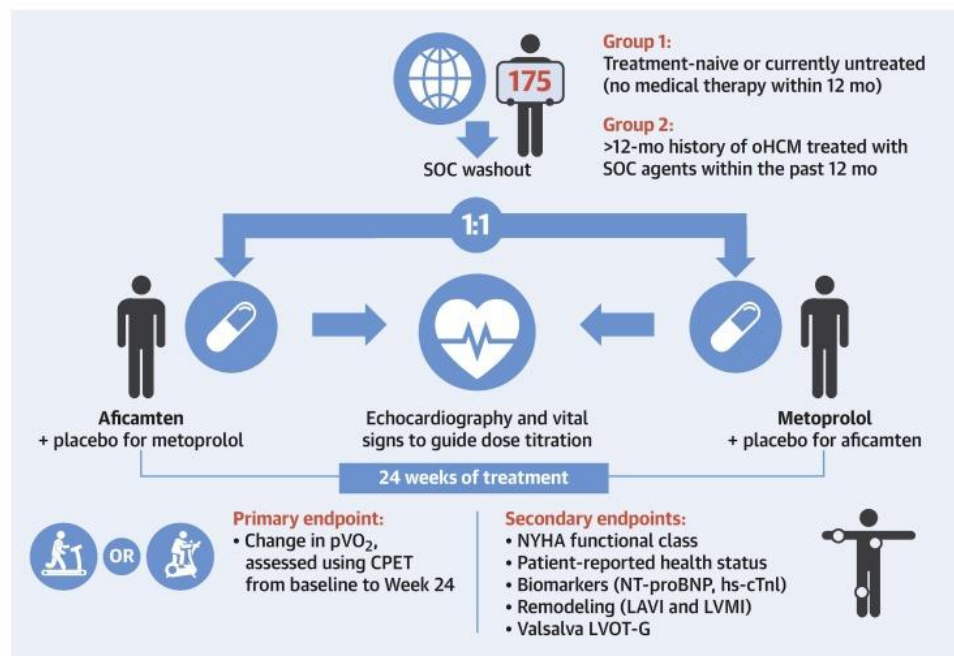


CENTRAL ILLUSTRATION: MAPLE-HCM Study Design

MAPLE-HCM
The first head-to-head study of a CMI (aficamten) vs a beta-blocker (metoprolol) for oHCM

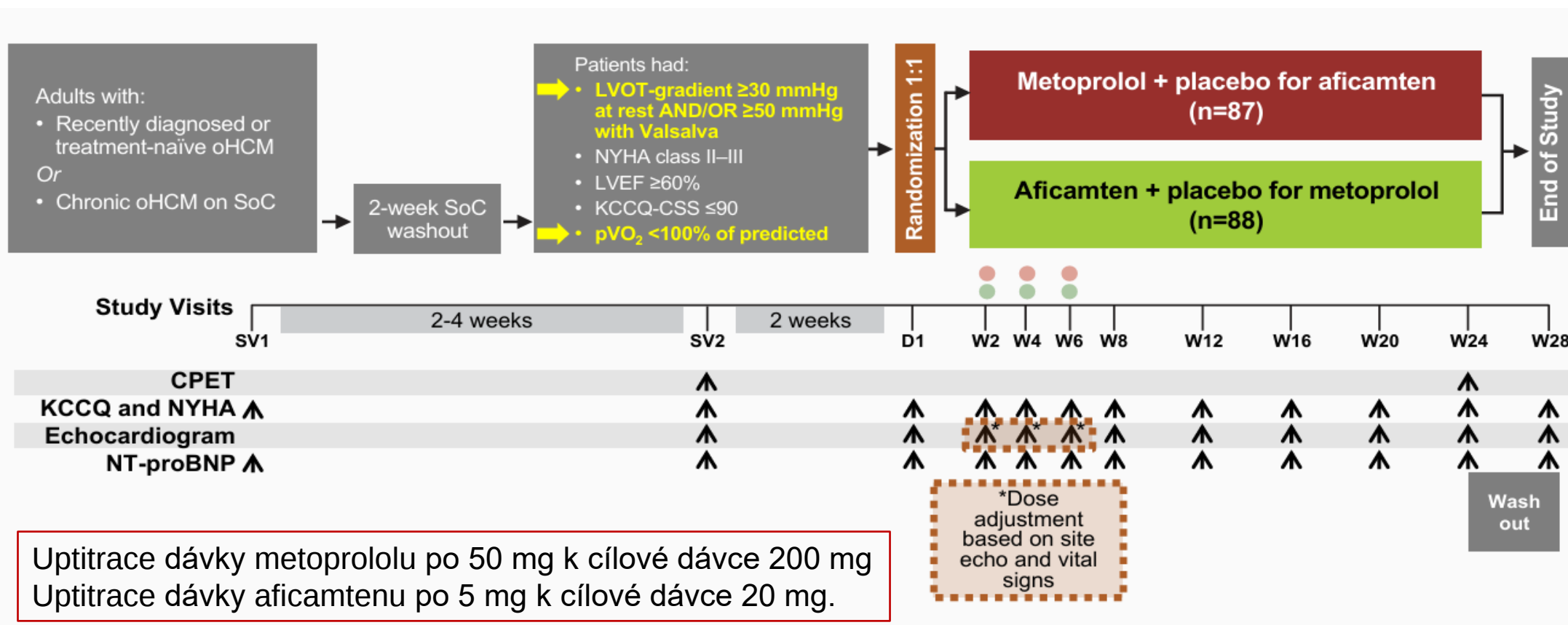


Aim
To evaluate the safety and efficacy of aficamten as first-line treatment or as monotherapy for oHCM



Garcia-Pavia P, et al. JACC Heart Fail. 2025;13(2):346-357.

MAPLE – HCM: design studie



Charakteristika souboru



Characteristic	Aficamten (n=88)	Metoprolol (n=87)	Characteristic	Aficamten (n=88)	Metoprolol (n=87)
Age, y	58.9 ±13	56.5 ±13	KCCQ-CSS	65.5 ±17	66.0 ±16
Female sex	36 (40.9)	37 (42.5)	NYHA FC		
White race	70 (79.5)	70 (80.5)	II	63 (72)	60 (69)
Geographic region			III	25 (28)	27 (31)
China	11 (12.5)	11 (12.6)	NT-proBNP, pg/mL	510 [213, 993]	439 [171, 907]
North America	45 (51.1)	39 (44.8)	hs-cTnI, ng/L	14.2 [7.3, 34.0]	11.6 [6.3, 25.1]
Europe, Israel, and Brazil	32 (36.4)	37 (42.5)	CPET		
Medical history			pVO ₂ , mL/kg/min	19.5 ±4.8	20.2 ±5.3
Pathogenic sarcomeric variant ^a	27 (30.7)	22 (25.3)	Percent of predicted pVO ₂ , %	60.0 ±13.5	61.2 ±13.7
Hypertension	54 (61.4)	33 (37.9)	Treadmill	52 (59.1)	52 (59.8)
HCM therapy at screening ^b			Echocardiographic parameters		
Beta-blocker	64 (72.7)	59 (67.8)	LVEF, %	68.3 ±3.8	67.3 ±3.9
Calcium channel blocker	12 (13.6)	10 (11.5)	Valsalva LVOT gradient, mmHg	75.3 ±34.0	71.6 ±31.2
None	19 (21.6)	23 (26.4)	Resting LVOT gradient, mmHg	48.6 ±30.1	46.2 ±27.4
Required washout of SoC	69 (78.4)	64 (73.6)	Maximal wall thickness, mm	20.9 ±2.8	20.8 ±3.3
Recently diagnosed ^c	26 (29.5)	27 (31.0)	LA volume Index, mL/m ²	37.8 (10.9)	40.1 (12.1)
			LV mass index, g/m ²	128.9 (31.6)	133.3 (31.3)

Values are n (%), mean ±SD, or median [IQR]. Percentages may not total 100 because of rounding.

Pacienti zařazení do studie měli méně výrazné fenotypové vyjádření než pacienti v předcházející studii SEQUOIA-HCM.

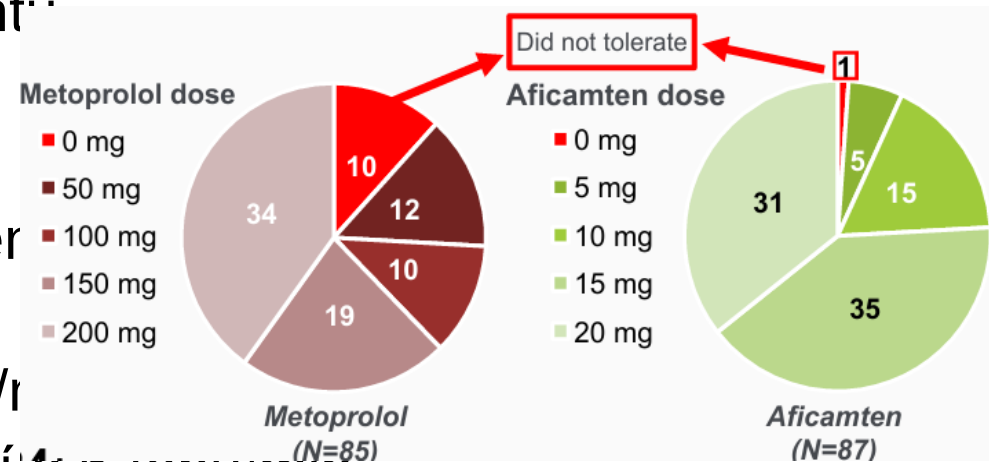
Výsledky: dosažené dávky



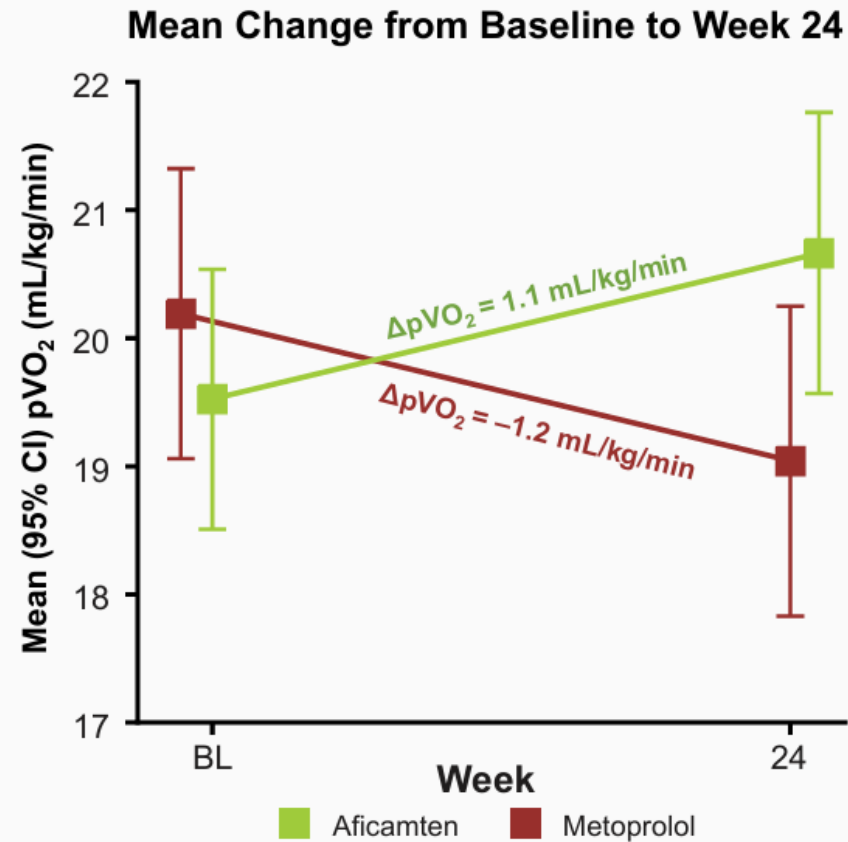
- Většina pacientů léčena maximálními dávkami
- **Metoprolol** – dosaženo dávky 150 nebo 200 mg u 62% pacientů
- **Aficamten** – dávka 15 nebo 20 mg u 76% pacientů

- **Kontrola W24:** 10 pac. netolerovalo metoprolol
1 pac. netoleroval aficamten

- **Week 24:** ovlivnění **tf**- Aficamten: změna o - 0,2/r
- Metoprolol: snížení o 0 tepu/min
ovlivnění **STK** - Aficamten zvýšení o 5 mmHg
- Metoprolol snížení o 6 mmHg



Primární cíl: změna VO₂ max



LSM difference (SE)
vs metoprolol

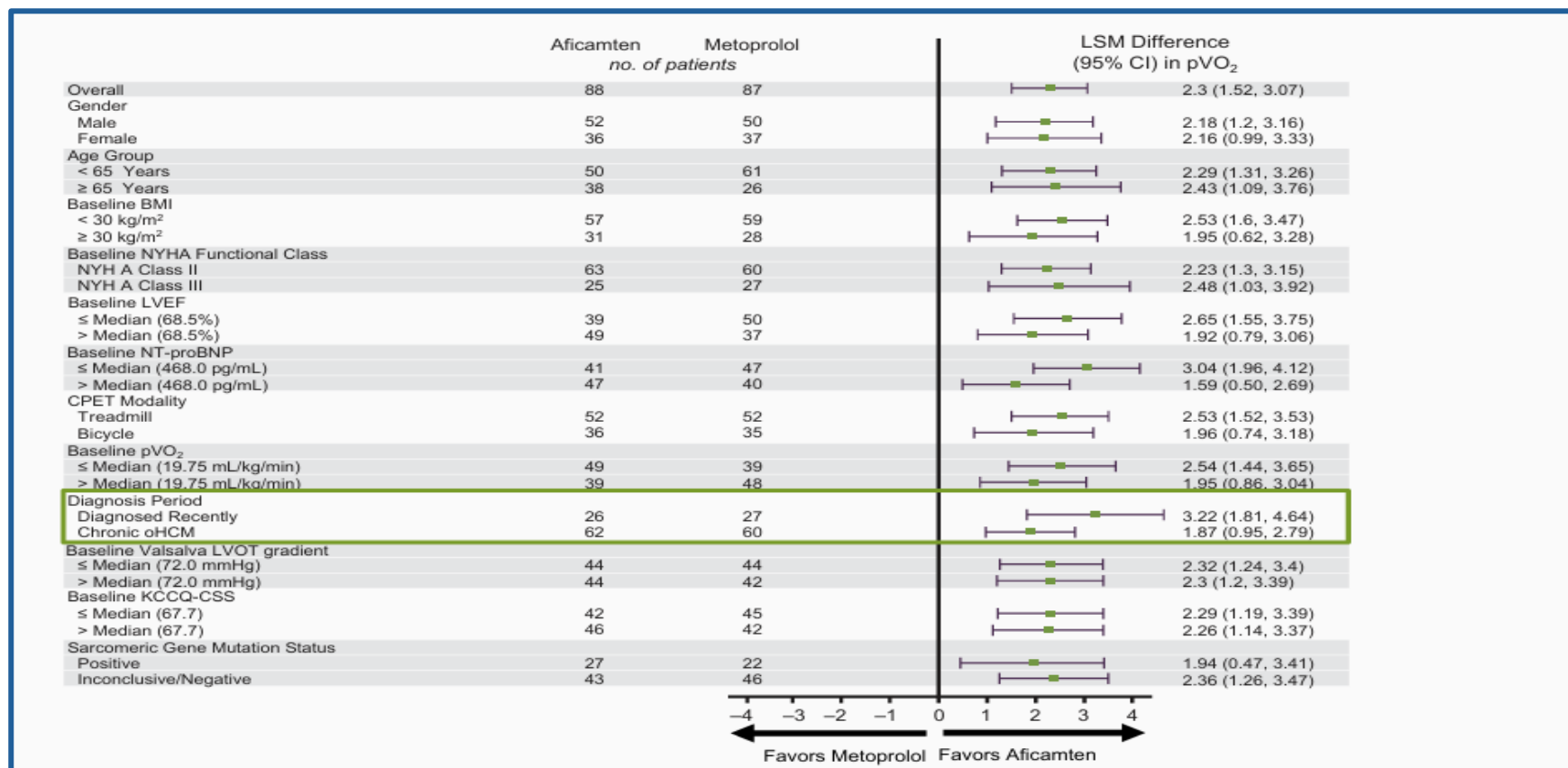
2.3 (0.39) mL/kg/min

$P < 0.0001$

Primární cíl: změna VO2 max



V definovaných skupinách nebyl rozdíl v hodnotě VO2 max



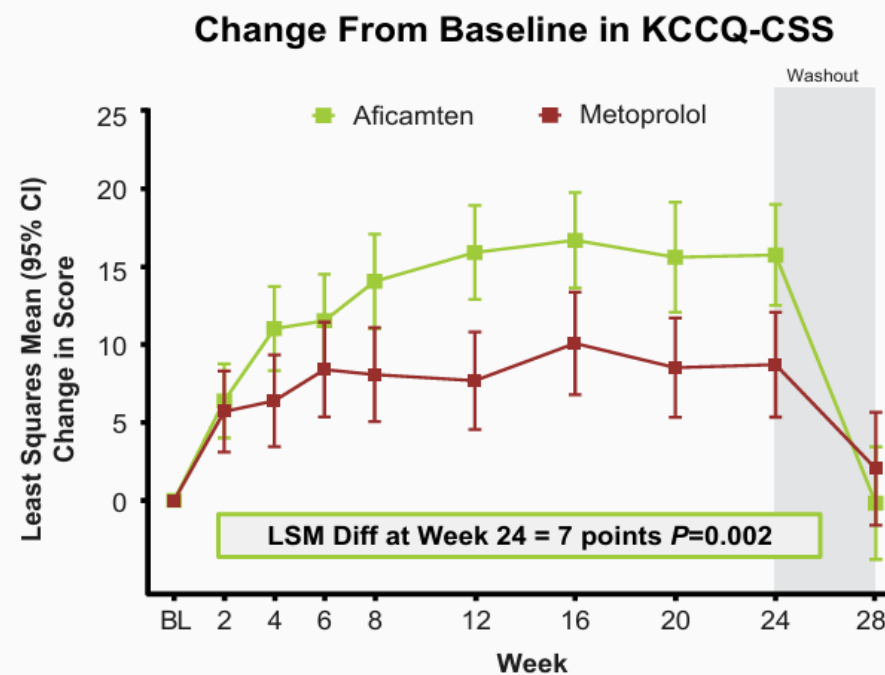
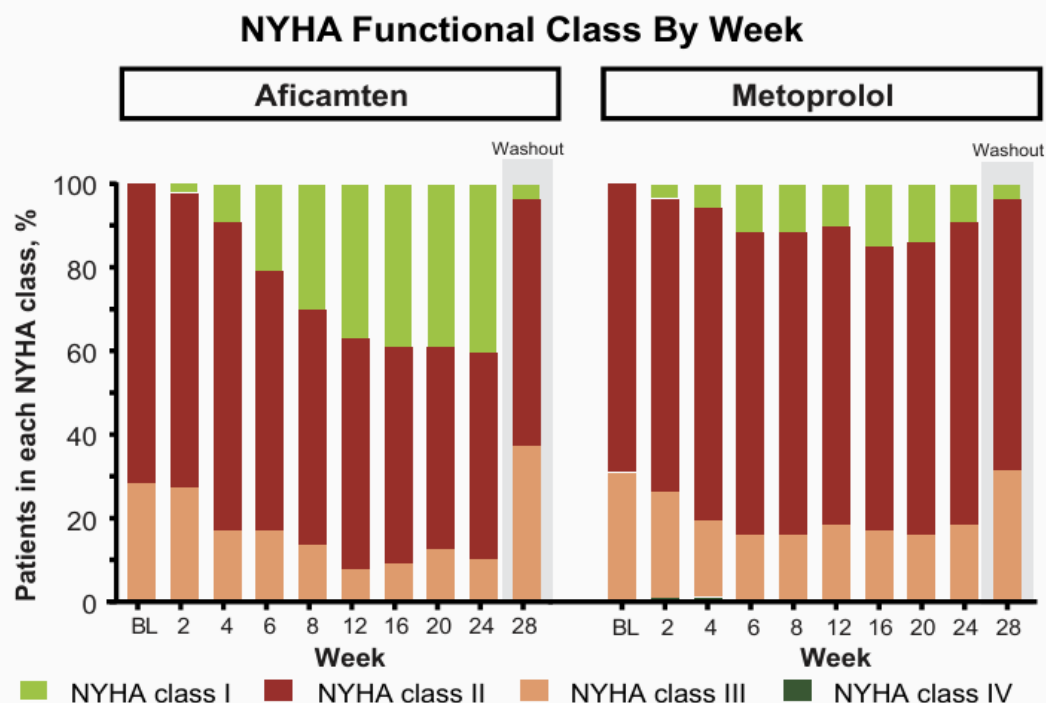
Sekundární cíle



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

Sekundární cíle: symptomy a funkční třída NYHA

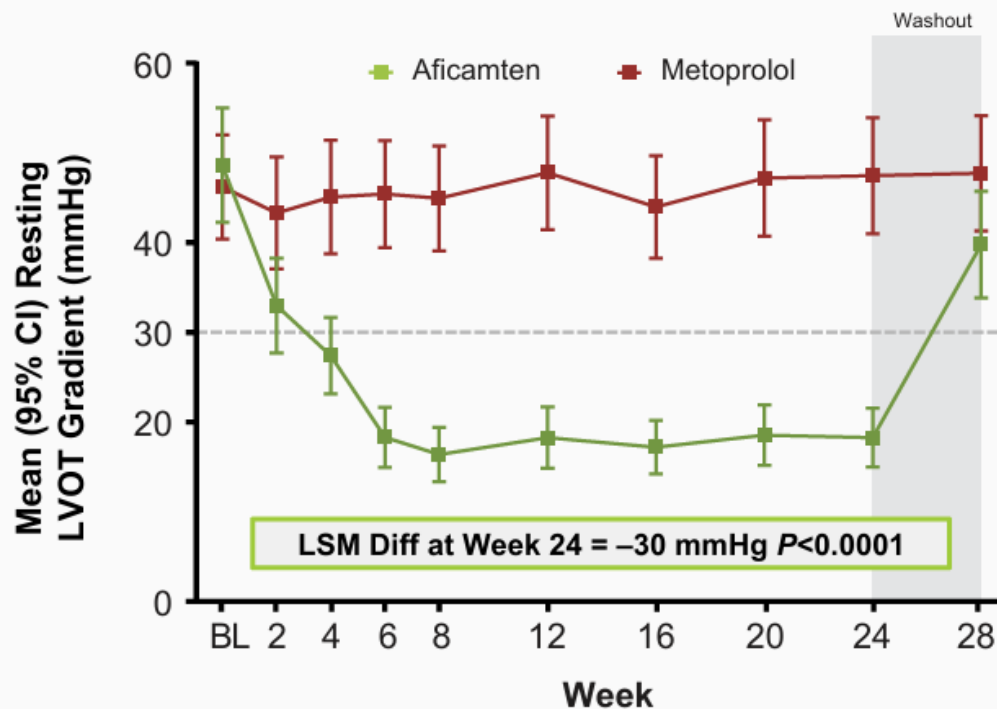
Zlepšení funkční tř. NYHA o ≥ 1 bylo u 51% pacientů léčených aficamtenem a u 26% pacientů léčených metoprololem, $p < 0,001$



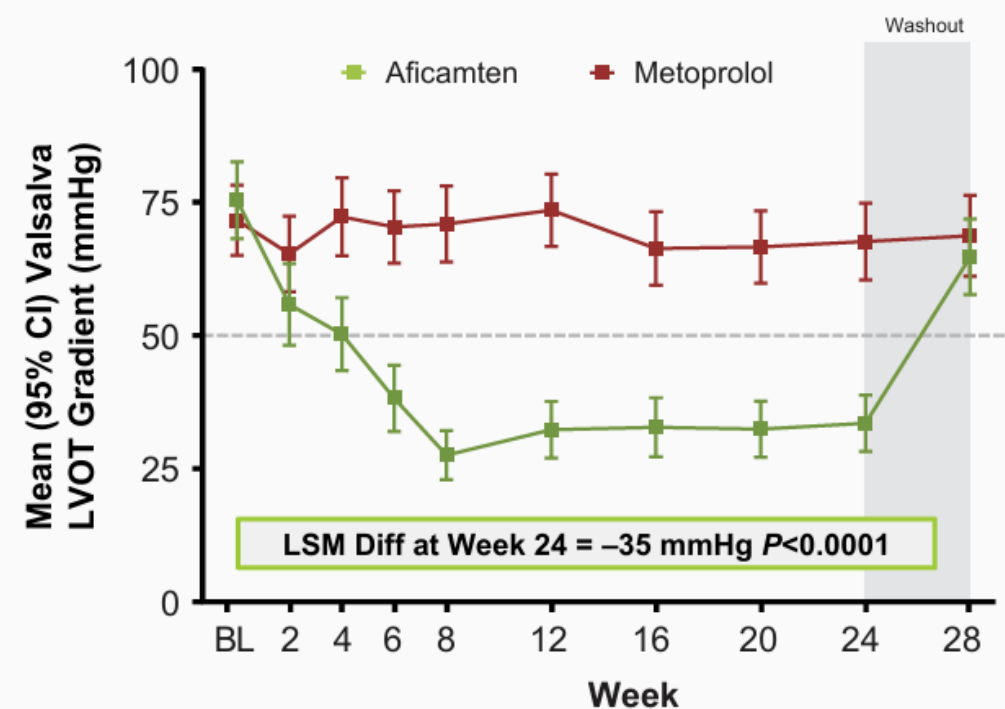
Sekundární cíle: klidový LVOTG a pozátěžový LVOTG (Valsalva LVOTG)



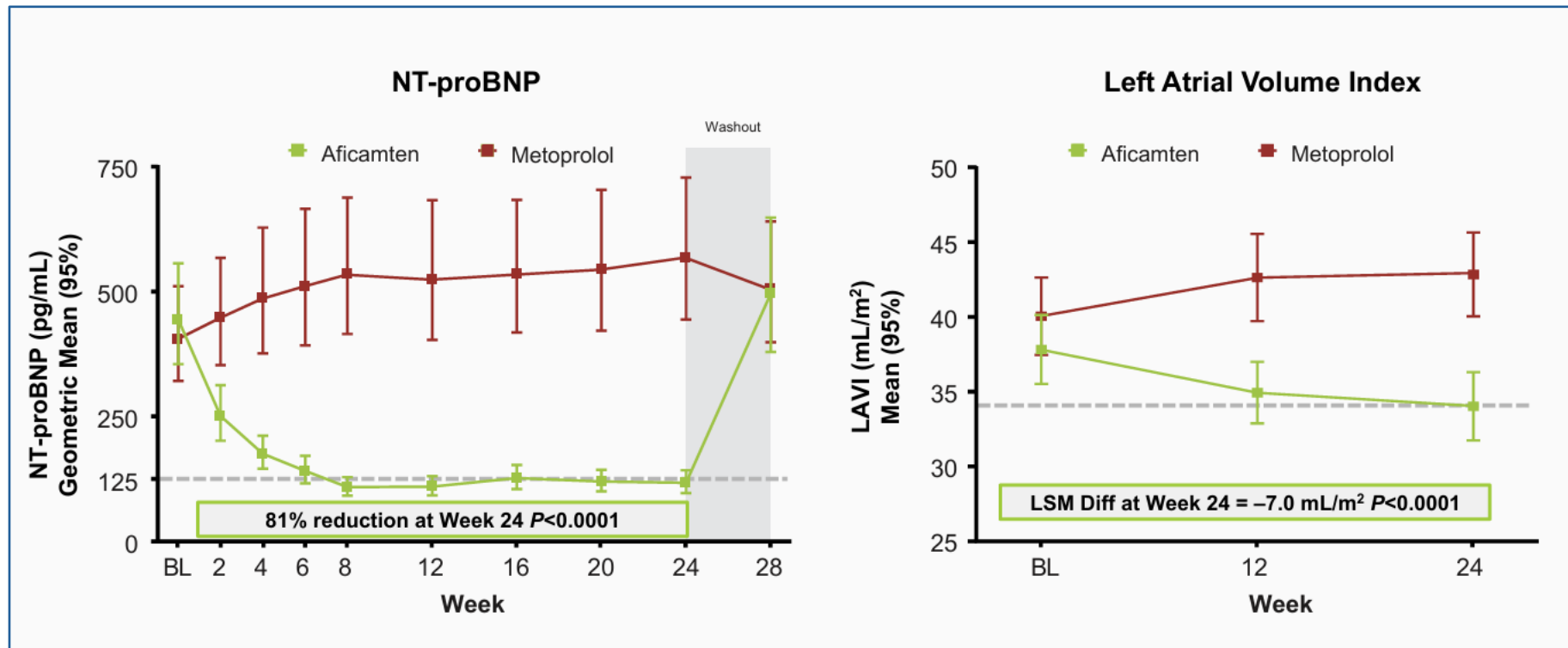
Resting LVOT gradient



Valsalva LVOT gradient



Sekundární cíle: NTproBNP a LA



Bezpečnost



	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 ^a	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) ^b	4 (4.6) ^c
Patients with ≥ 1 dose down-titration	4 (4.5) ^d	26 (29.9) ^e
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) ^f	0

Závěr



- Aficamten v monoterapii podávaný po dobu 24 týdnů u pacientů s oHCM **prokázal superioritu** nad monoterapií metoprololem, s dosažením statisticky významného klinického zlepšení hodnoceného:
- Zátěžová kapacita (hodnocená pVO2) – **primární cíl studie**
- Symptomy - NYHA klasifikace, KCCQ-CSS, Valsalva LVOT-G, NT-proBNP, strukturální změny (LAVi) – sekundární cíle studie
- Metoprolol neprokázal významný pokles LVOTG v klidu či při provokaci (Valsalva LVOTG)
- Aficamten byl velmi dobře tolerován
- **Výsledky studie podporují monoterapii aficamtenem jako terapii první volby u pacientů se symptomatickou oHCM.**