DOMENICA 10 OTTOBRE

L'attivatore della miosina: un altro passo in avanti nella terapia dello scompenso?

Michele Senni, *Bergamo*

Attivatori della miosina
Un altro passo avanti nella terapia dello scompenso?

Michele Senni

Direttore

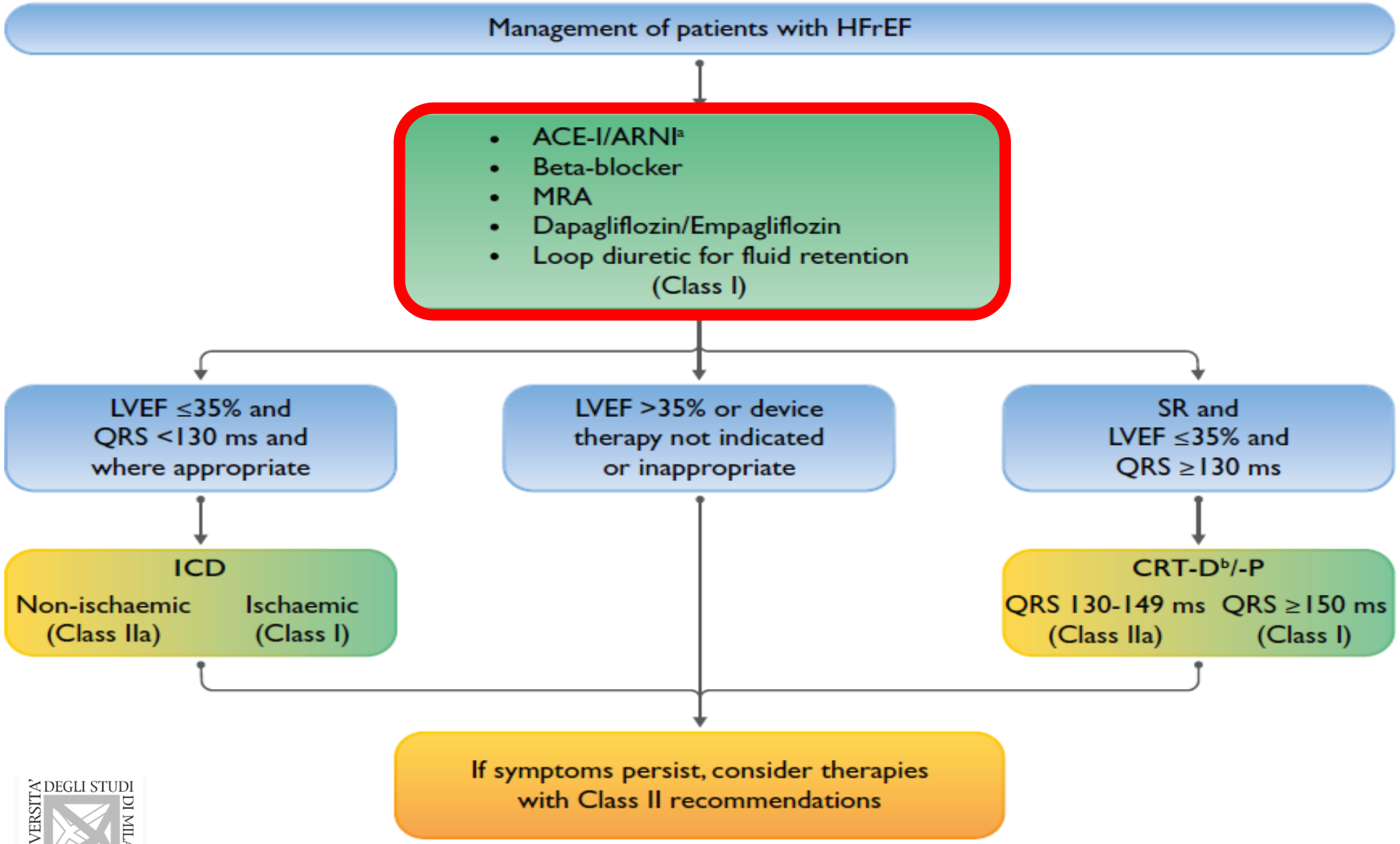
Dipartimento Cardiovascolare

Unità di Cardiologia

Azienda Ospedaliera
Papa Giovanni XXIII
Bergamo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

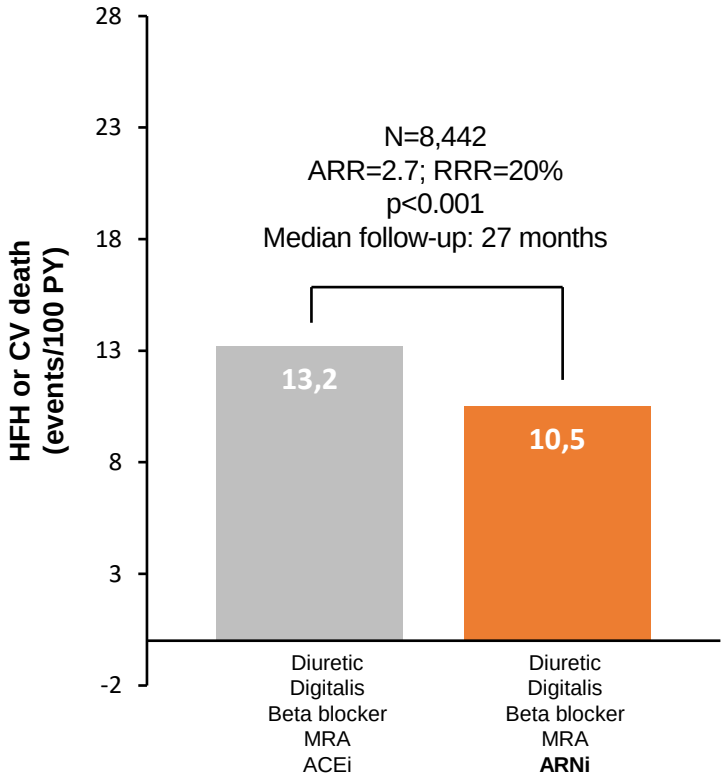
ESC HF Guidelines 2021:
Therapeutic algorithm of Therapy Indications for a patient with HFrEF



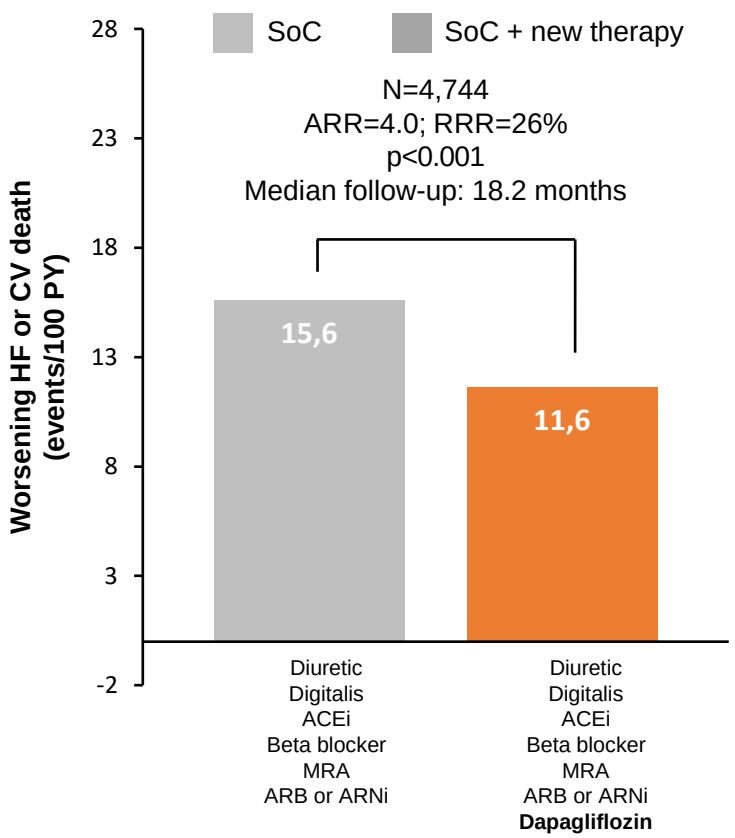
2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
European Heart Journal (2021) doi:10.1093/eurheartj/ehab368

Rischio Residuo in pazienti con HFrEF

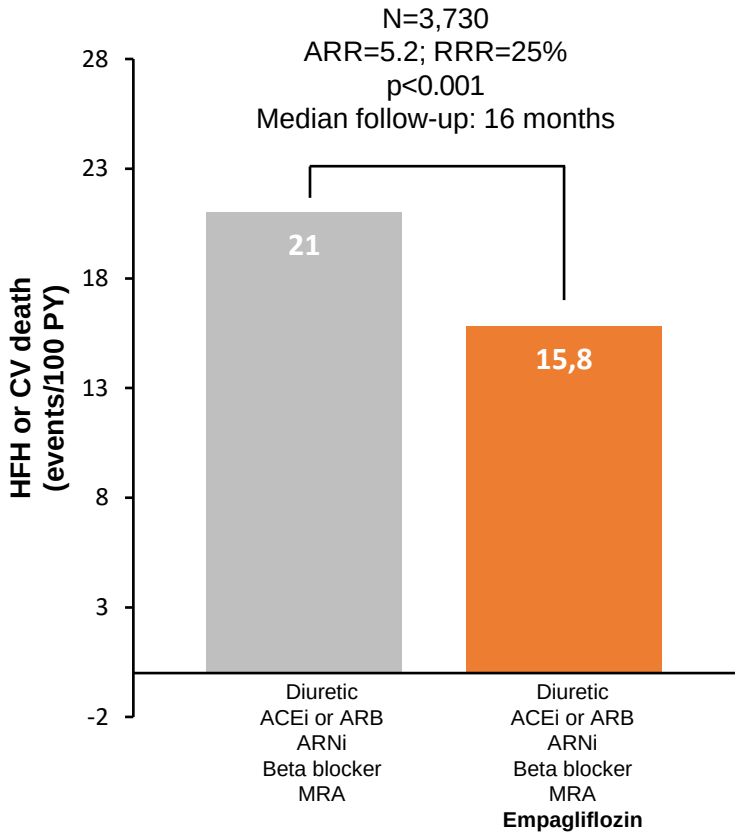
PARADIGM-HF (2014)[1,2]



DAPA-HF (2019)[2,3]



EMPEROR-Reduced (2020)[2,4]



Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

Università degli Studi di Milano Bicocca

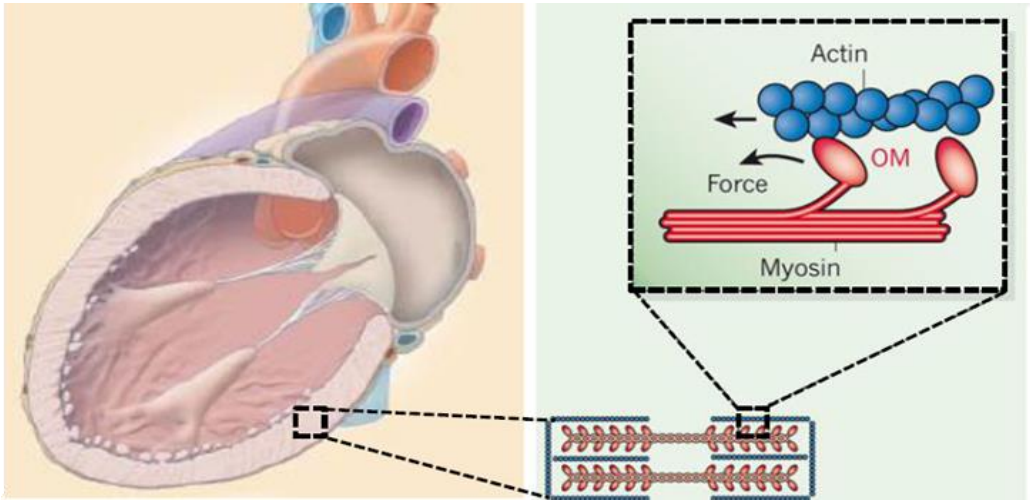
Attivatori della miosina - Insights

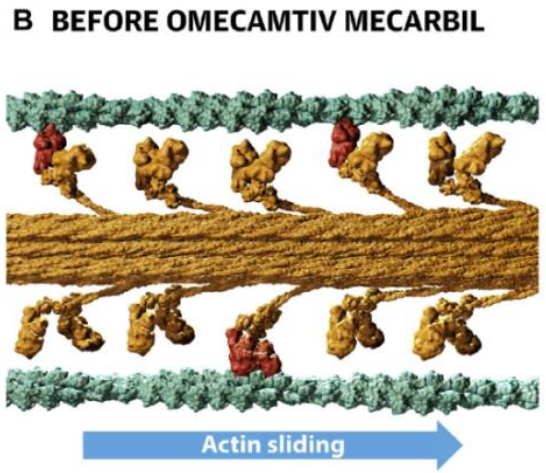
- **Nessuna terapia (inotropi)** per HFrEF che agisce direttamente sulla disfunzione sistolica ha migliorato l'outcome dei pazienti (aritmie, progressione disfunzione VSX)

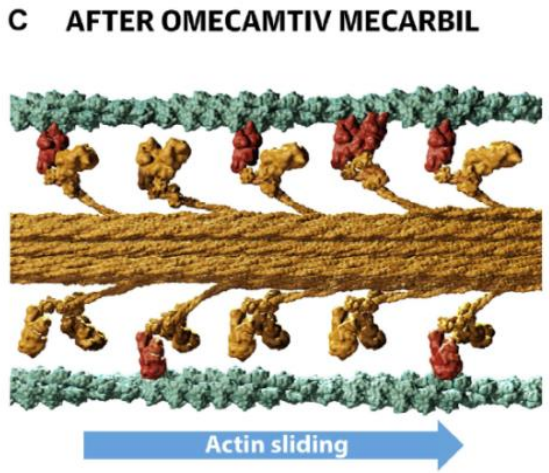
- Gli **attivatori della miosina** costituiscono una nuova classe di miotropi che stimolano in maniera diretta la contrazione dei sarcomeri

- **Omecamtiv Mercabil (OM)** è il first-in-class di questa categoria di principi attivi.

Attivatore della miosina (miotropo)







- OM è un attivatore selettivo della miosina cardiaca
- Interagisce con un sito allosterico della miosina, accelerando il rilascio del fosfato e quindi il passaggio da legame debole a forte.
- Il numero di teste impegnate nel *powerstroke* aumenta

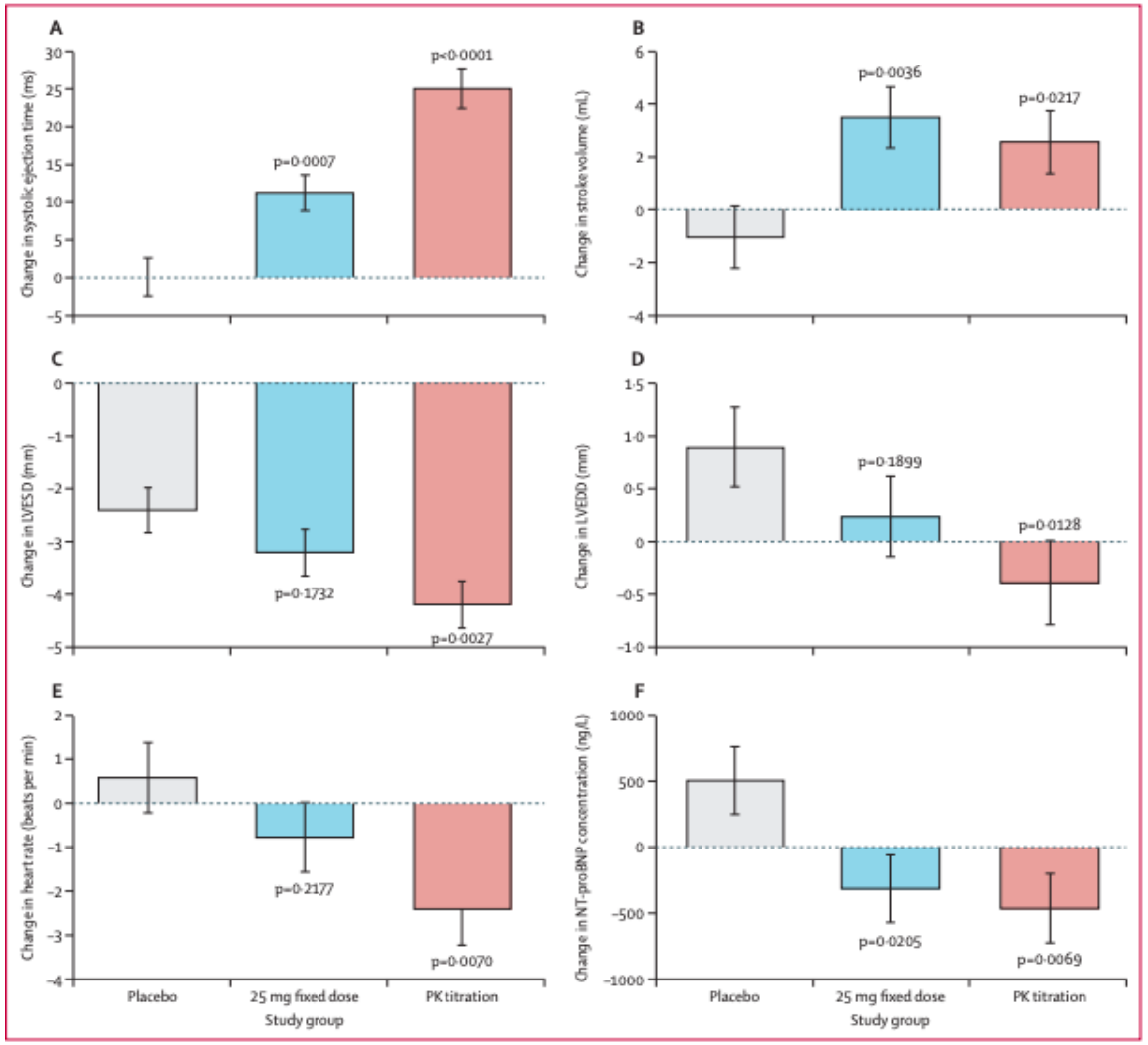
OM stabilizza il braccio della leva → **Aumenta il numero di teste di miosina fortemente legate** → **Actomiosina più fortemente legata = contrazione più forte**

" Più mani che tirano la corda " → **↑ Produzione di forza**

Prolungamento della sistole (↑ SET)

Teerlink JR et al., J Am Coll Cardiol HF. 2020

COSMIC-HF trial



- 298 randomizzati a 25 mg bid poi titolati a 50 mg bid sulla base dei dosaggi ematici di principio attivo circolante o a placebo;
Follow-up: 20 settimane; endpoint strumentali.

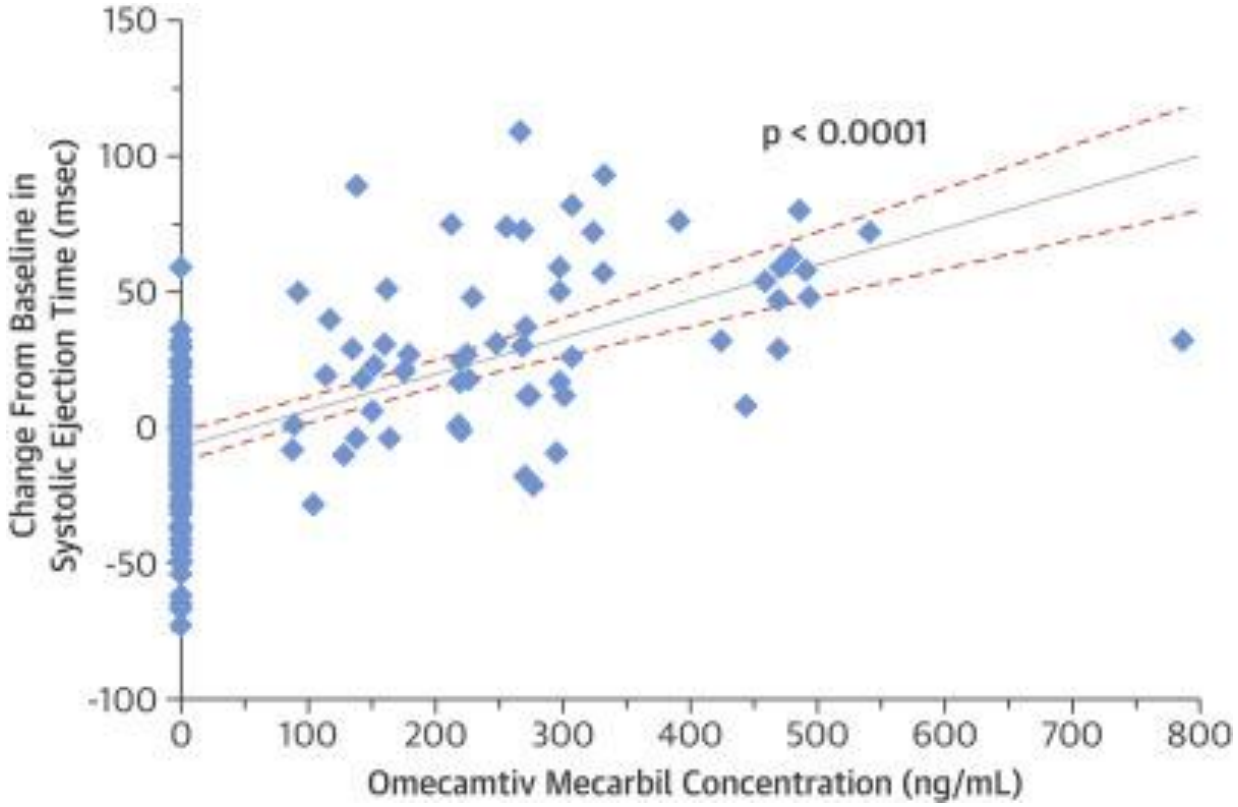
↑ Gittata sistolica
↑ Miglioramento del myocardial strain
↓ Riduzione LVEDV e LVESV
↓ Peptidi natriuretici e FC media
= Eventi avversi tra i gruppi (Aritmie, eventi ischemici)

Teerlink, J.R et al, Lancet 2016

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

Università degli Studi di Milano Bicocca

ATOMIC-AHF



- 606 pz ricoverati per AHF;
- FE ≤ 40%, dispnea, elevati valori di NP;
- Randomizzati a OM ev vs placebo;
- Endpoint: effetto su dispnea e tempo di eiezione LV a 48 h

= No effetti significativi sulla dispnea
↑ tempo di eiezione sistolica LV
↓ riduzione diametro telesistolico
= incidenza di eventi avversi (aritmie sopra- e ventricolari)

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

Teerlink, J.R et al, Lancet 2016

GALACTIC-HF Study Design

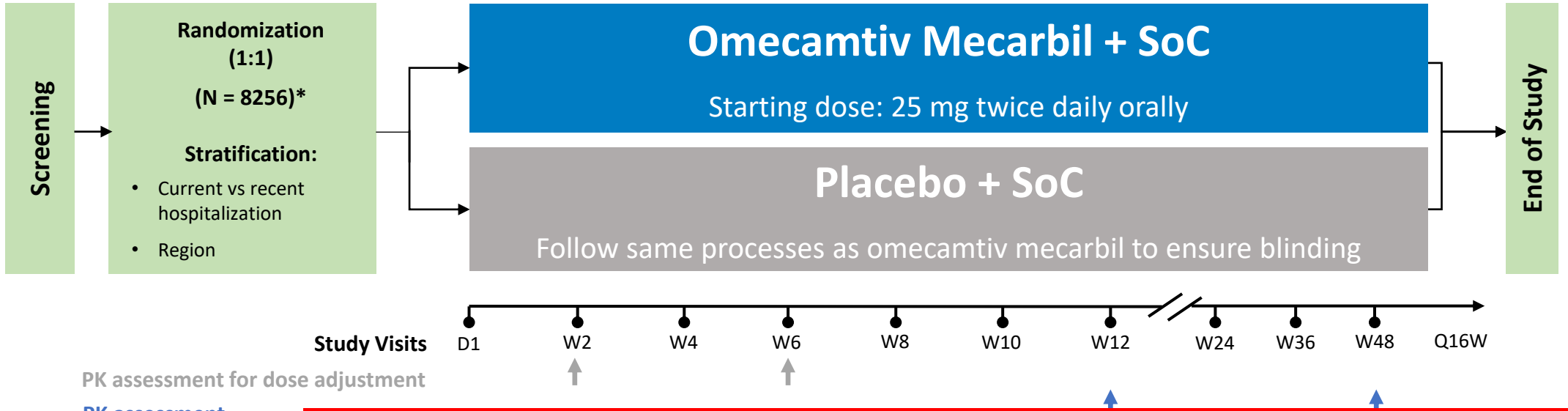
Population

Patients with HFrEF (LVEF ≤35%), NYHA Class II–IV

- **Current hospitalization for HF**
- **Or outpatients with hospitalization or ER/ED visit for HF within 1 y**

Primary End Point

Cardiovascular death or first heart failure hospitalization



Teerlink JR, et al. *JACC Heart Fail*. 2020

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

Università degli Studi di Milano Bicocca

Caratteristiche basali

Characteristic	OM (N=4120)	Placebo (N=4112)
Demographics		
Age (years), median (Q1, Q3)	66 (58, 73)	66 (58, 73)
Sex, female, %	21	21
White/Asian/Black/other, %	78/9/7/7	78/9/7/7
Heart Failure History and Medical Conditions		
HF Event prior to randomization (outpts), median (months)	3.2	3.1
LVEF (%), mean (SD)	27 (6)	27 (6)
NYHA class, II/III/IV, %	53/44/3	53/44/3
Ischemic etiology, %	53	54
Atrial fib/flutter at screening, %	28	27
Type 2 diabetes, %	40	40

Characteristic	OM (N=4120)	Placebo (N=4112)
Vital signs and Laboratory Parameters		
SBP (mmHg), mean (SD)	116 (15)	117 (15)
Heart rate, mean (SD)	72 (12)	72 (12)
eGFR (mL/min/1.73m^2), median (Q1, Q3)	59 (44, 74)	59 (44, 74)
NT-proBNP (pg/mL), median (Q1, Q3)	1977 (980, 4061)	2025 (1000, 4105)
Cardiac TnI (ng/mL), median (Q3)	0.027 (0.052)	0.027 (0.052)
Medications and Cardiac Devices		
ACEI/ARB/ARNi , %	87	87
ARNi, %	20	19
BB, %	94	94
MRA, %	78	78
SGLT2i, %	2.5	2.8
CRT, %	14	14
ICD, %	32	31

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

Teerlink JR, et al. *Eur J Heart Fail* 2020

Differenze tra PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, GALACTIC-HF and VICTORIA

Baseline characteristics

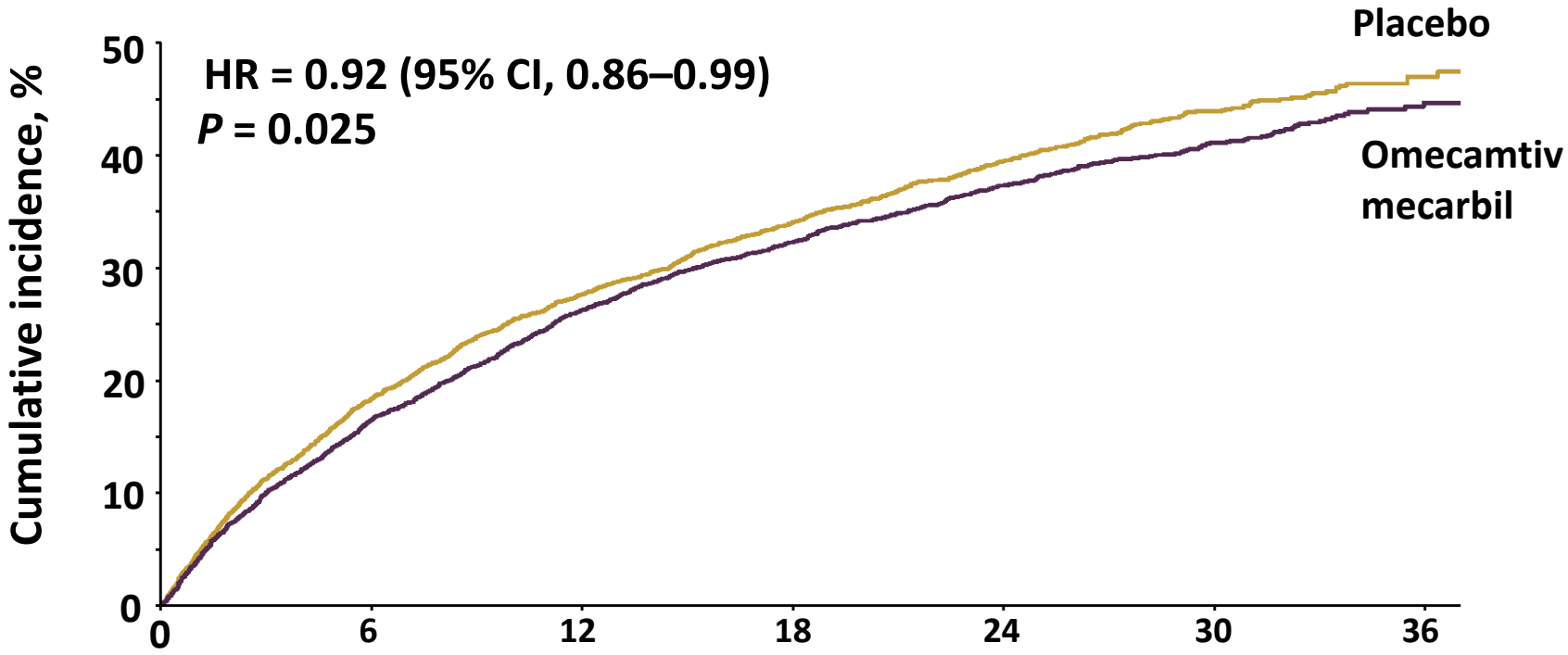
	PARADIGM HF (N=8399)[1] sacubitril/valsartan	DAPA-HF (N=4744)[2] dapagliflozin	EMPEROR-Reduced (N=3730)[3] empagliflozin	GALACTIC-HF (N=8256)[4] omecamtiv mecarbil
Median NT-proBNP, pg/ml	1608[6]	1437[2]	1906.5[3]	2001
NYHA class III or IV	25%[1]	32%[2]	25%[3]	47%[4]
HFH <6 months ago	31%[7]	16%[8]	NA[#3]	NR[4]
In-patients	-	-	-	25%
eGFR, ml/min/1.73 m^2	68[8] (mean)	66[2] (mean)	62[3] (mean)	59[4] (median[‡])
eGFR <60 ml/min/1.73 m^2	37%[8]	41%[2]	48%[3]	52%[4]
Median follow up (months)	27[1]	18.2[2]	16[3]	21.8[4]
Primary endpoint event rate (control arm)	13.2 events/ 100 PY[9]	15.6 events/ 100 PY[2,9]	21.0 events/ 100 PY[3]	26.3 events/ 100 PY[4]

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

GALACTIC HF – Endpoint primario

Time to first Heart Failure event or Cardiovascular death



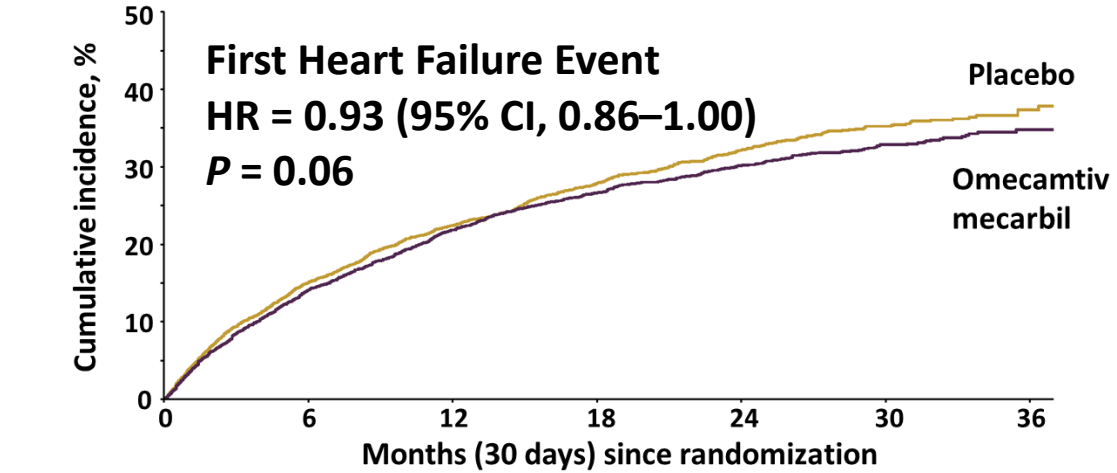
Patients at risk, n							
Placebo	4112	3310	2889	2102	1349	647	141
Omecamtiv mecarbil	4120	3391	2953	2158	1430	700	164

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

Università degli Studi di Milano Bicocca

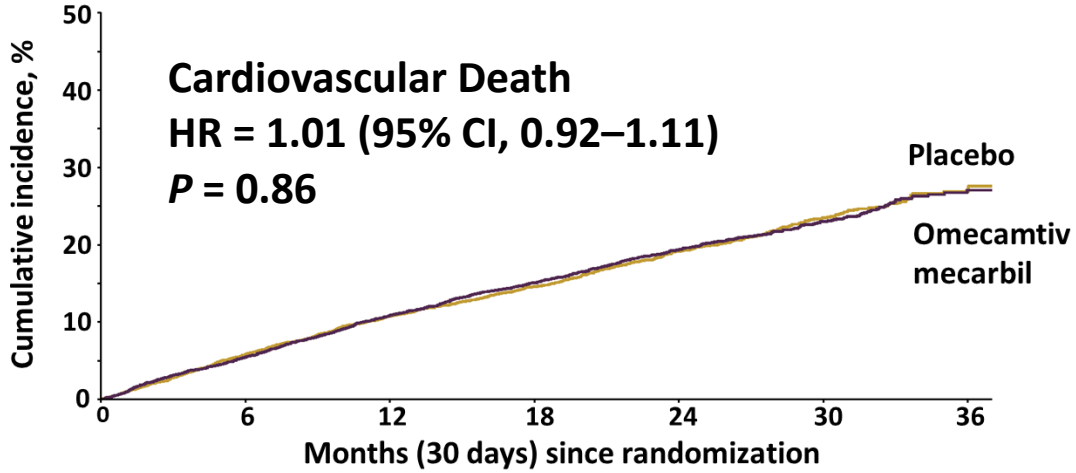
Teerlink JR, et al. *NEJM* 2021

Componenti dell'Endpoint primario e KCCQ TSS



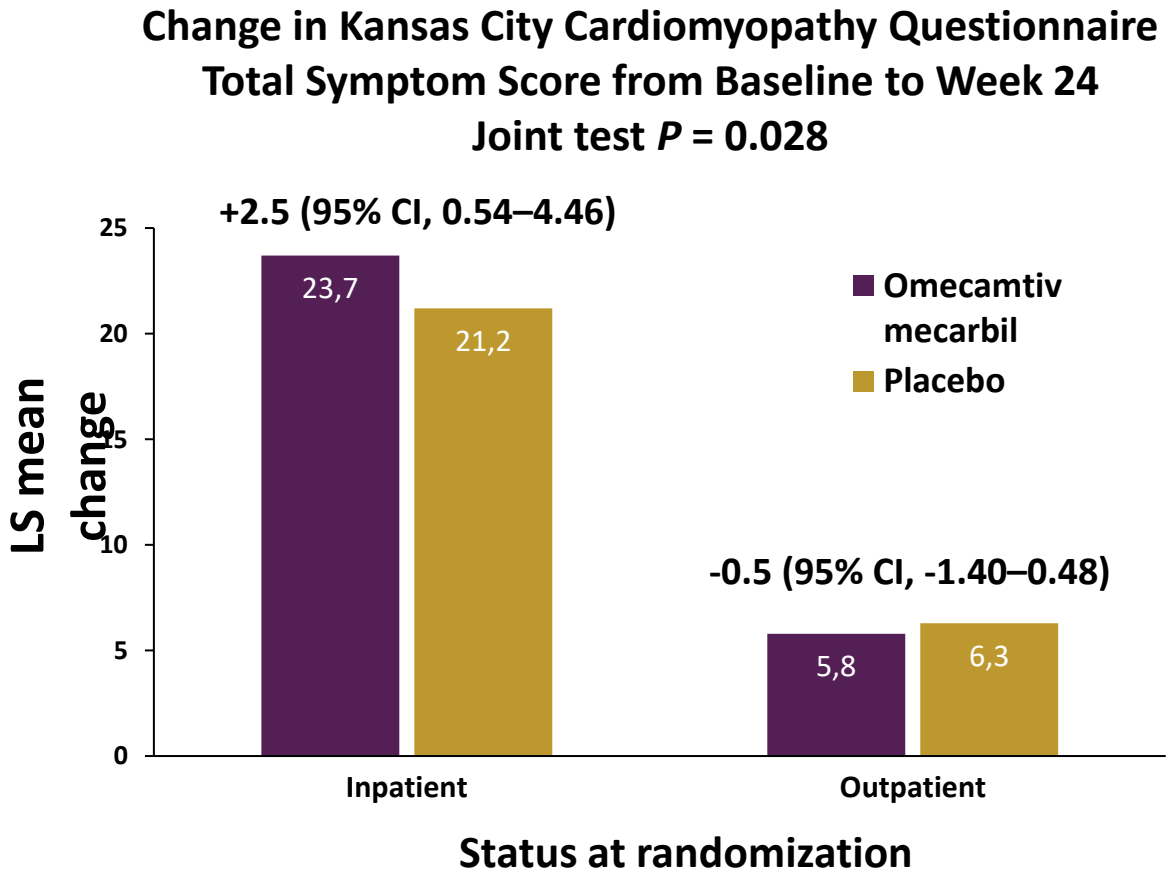
Patients at risk, n

Placebo	4112	3309	2889	2102	1348	647	141
OM	4120	3391	2953	2156	1430	699	164



Patients at risk, n

Placebo	4112	3821	3560	2722	1788	885	201
OM	4120	3838	3556	2710	1838	903	224



Teerlink JR, et al. *NEJM* 2021

Segni vitali e risultati di laboratorio

Variable	Omecamtiv Mecarbil (N=4110)	Placebo (N=4101)	Relative Risk or Difference (95% CI)
Vital signs, laboratory values: change from baseline to Week 24			
Systolic BP, mmHg, mean (SD)	1.4 (15.3)	1.5 (15.6)	-0.1 (-0.9, 0.6)
Heart rate, bpm, mean (SD)	-2.1 (12.6)	-0.5 (12.8)	-1.6 (-2.2, -1.0)
Potassium, mmol/L, mean (SD)	-0.01 ± 0.57	-0.01 ± 0.57	0.00 (-0.03, 0.03)
Creatinine, mg/dL, mean (SD)	0.03 ± 0.33	0.02 ± 0.32	0.01 (-0.01, 0.02)
NT-proBNP, pg/mL, median (Q1, Q3)	-251 (-1180, 295)	-180 (-915, 441)	0.90 (0.86, 0.94)
Cardiac troponin I, ng/mL, median (Q1, Q3)	0.004 (-0.002, 0.021)	0.000 (-0.009, 0.008)	0.004 (0.003, 0.005)

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

Università degli Studi di Milano Bicocca

Teerlink JR, et al. *NEJM* 2021

Eventi avversi

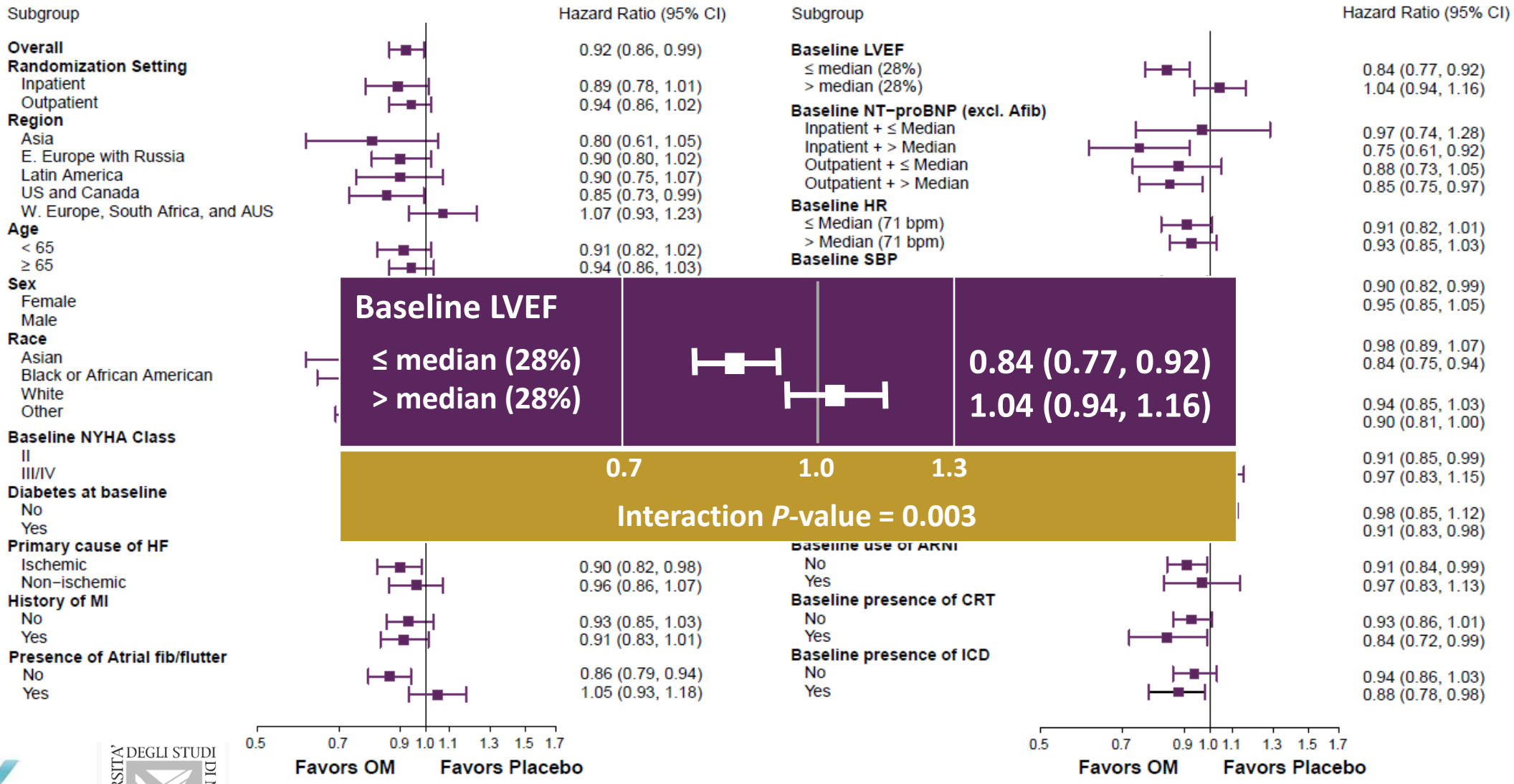
Adverse event	Omecamtiv Mecarbil (N=4110)	Placebo (N=4101)	Relative Risk (95% CI)
Any serious AE, n (%)	2373 (57.7)	2435 (59.4)	0.97 (0.94, 1.01)
Drug discontinuation due to AE, n (%)	371 (9.0)	382 (9.3)	0.97 (0.85, 1.11)
Adverse events of interest			
Ventricular tachyarrhythmias	290 (7.1)	304 (7.4)	0.95 (0.82, 1.11)
Torsade de pointes/QT prolongation	176 (4.3)	195 (4.8)	0.90 (0.74, 1.10)
SAE of ventricular arrhythmia requiring treatment	119 (2.9)	127 (3.1)	0.93 (0.73, 1.20)
Adjudicated major cardiac ischemic events, n (%)	200 (4.9)	188 (4.6)	1.06 (0.87, 1.29)
Myocardial infarction	122 (3.0)	118 (2.9)	--
Hospitalized for unstable angina	25 (0.6)	12 (0.3)	--
Coronary revascularization	115 (2.8)	117 (2.9)	--
Adjudicated Strokes	76 (1.8)	112 (2.7)	0.68 (0.51, 0.91)

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

Teerlink JR, et al. *NEJM* 2021

Endpoint primario : risultati sottogruppi prespecificati



Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

Università degli Studi di Milano Bicocca

Teerlink JR, et al. *NEJM* 2021

Effetti della FE in pazienti trattati con Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF

	EF ≤22% (n = 2,246)	EF 23%-28% (n = 2,210)	EF 29%-32% (n = 2,026)	EF ≥33% (n = 1,750)	p Value
Demographics					
Age, yrs	62.5 ± 11.8	64.1 ± 11.6	65.7 ± 10.9	66.4 ± 10.5	<0.001
Female	422 (18.8)	451 (20.4)	455 (22.5)	421 (24.1)	<0.001
Clinical characteristics					
Medical conditions					
Coronary artery disease	1,267 (56)	1,320 (60)	1,323 (65)	1,218 (70)	<0.001
Stroke	214 (10)	194 (9)	250 (12)	161 (9)	0.80
Atrial fibrillation or flutter history	912 (41)	884 (40)	889 (44)	790 (45)	<0.001
Atrial fibrillation or flutter at screening	547 (24.4)	561 (25.4)	609 (30.1)	528 (30.2)	<0.001
Hypertension	1,431 (64)	1,483 (67)	1,503 (74)	1,367 (78)	<0.001
Type 2 diabetes mellitus	869 (39)	880 (40)	817 (40)	743 (43)	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	352 (16)	360 (16)	332 (16)	301 (17)	0.21
Heart failure history					
LVEF, %	20 (15, 20)	25 (25, 27)	30 (30, 31)	34 (33, 35)	N/A
Time from last HF event, months (outpatients only)	2.9 (1.6, 5.8)	3.1 (1.6, 6.1)	3.3 (1.6, 6.5)	3.4 (1.5, 6.8)	0.039
Time from last HF hospitalization, months (outpatients only)	3.0 (1.6, 5.9)	3.2 (1.6, 6.2)	3.4 (1.7, 6.6)	3.6 (1.6, 6.9)	0.043
MAGGIC score	25 (21, 30)	24 (20, 28)	22 (17, 26)	21 (17, 25)	<0.001
NYHA functional classification					0.016
II	1,160 (52)	1,164 (53)	1,085 (54)	959 (55)	
III	1,007 (45)	968 (44)	889 (44)	752 (43)	
IV	79 (4)	78 (4)	52 (3)	39 (2)	
Ischemic heart failure etiology	1,033 (46)	1,153 (52)	1,141 (56)	1,088 (62)	<0.001
KCCQ total symptom score	69 (48, 88)	70 (49, 88)	71 (50, 88)	69 (49, 85)	0.77
Outpatient	75 (56, 92)	75 (54, 92)	75 (56, 92)	73 (54, 90)	0.05
Inpatient	51 (29, 69)	53 (33, 73)	55 (35, 72)	54 (31, 74)	0.022
Vitals and laboratory parameters					
Body mass index, kg/m^2	27.9 ± 6.3	28.2 ± 6.2	28.9 ± 6.0	29.1 ± 6.1	<0.001
SBP, mm Hg	112 ± 15	115 ± 15	119 ± 15	121 ± 14	<0.001
Heart rate, beats/min	74 ± 12	72 ± 12	72 ± 12	72 ± 12	<0.001
NT-proBNP, pg/ml	2,524 (1,250, 5,296)	2,035 (1,057, 4,157)	1,866 (924, 3,655)	1615 (755, 3,245)	<0.001
hsTnI (ng/l), median (Q3)	31 (58)	29 (55)	26 (48)	23 (43)	<0.001
eGFR, ml/min/1.73 m^2	59 (44, 74)	59 (44, 75)	59 (43, 74)	58 (45, 74)	0.72

Teerlink JR, et al. *JACC* 2021

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

Università degli Studi di Milano Bicocca

Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF

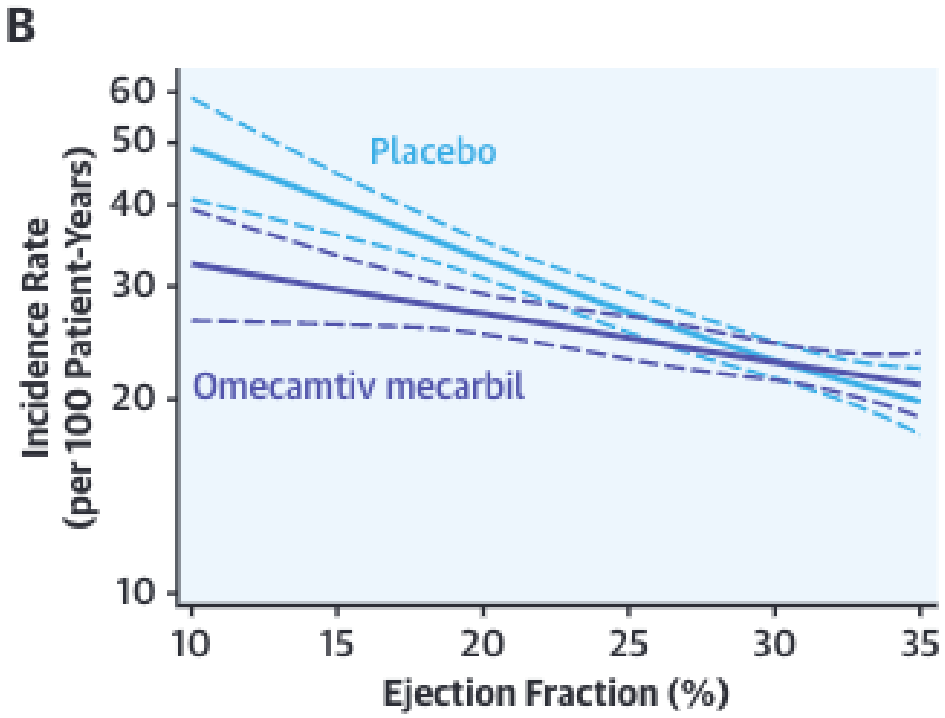
	EF ≤22% (n = 2,246)	EF 23%-28% (n = 2,210)	EF 29%-32% (n = 2,026)	EF ≥33% (n = 1,750)	p Value
Medications and cardiac devices					
ACEi, ARB, or ARNi	1,900 (85)	1,933 (88)	1,787 (88)	1,539 (88)	<0.001
ARNi	534 (24)	468 (21)	351 (17)	248 (14)	<0.001
BB	2,086 (93)	2,101 (95)	1,922 (95)	1,655 (95)	0.022
MRA	1,715 (76)	1,792 (81)	1,585 (78)	1,305 (75)	0.10
(ACEi, ARB, or ARNi) + MRA + BB	1,413 (63)	1,511 (68)	1,387 (68)	1,114 (64)	0.37
Digitalis glycosides	450 (20)	380 (17)	304 (15)	251 (14)	<0.001
SGLT2 inhibitors	64 (3)	67 (3)	44 (2)	43 (3)	0.19
Ivabradine	172 (8)	165 (8)	106 (5)	90 (5)	<0.001
Cardiac resynchronization therapy	454 (20)	321 (15)	231 (11)	152 (9)	<0.001
Implantable cardioverter-defibrillator	972 (43)	745 (34)	534 (26)	363 (21)	<0.001

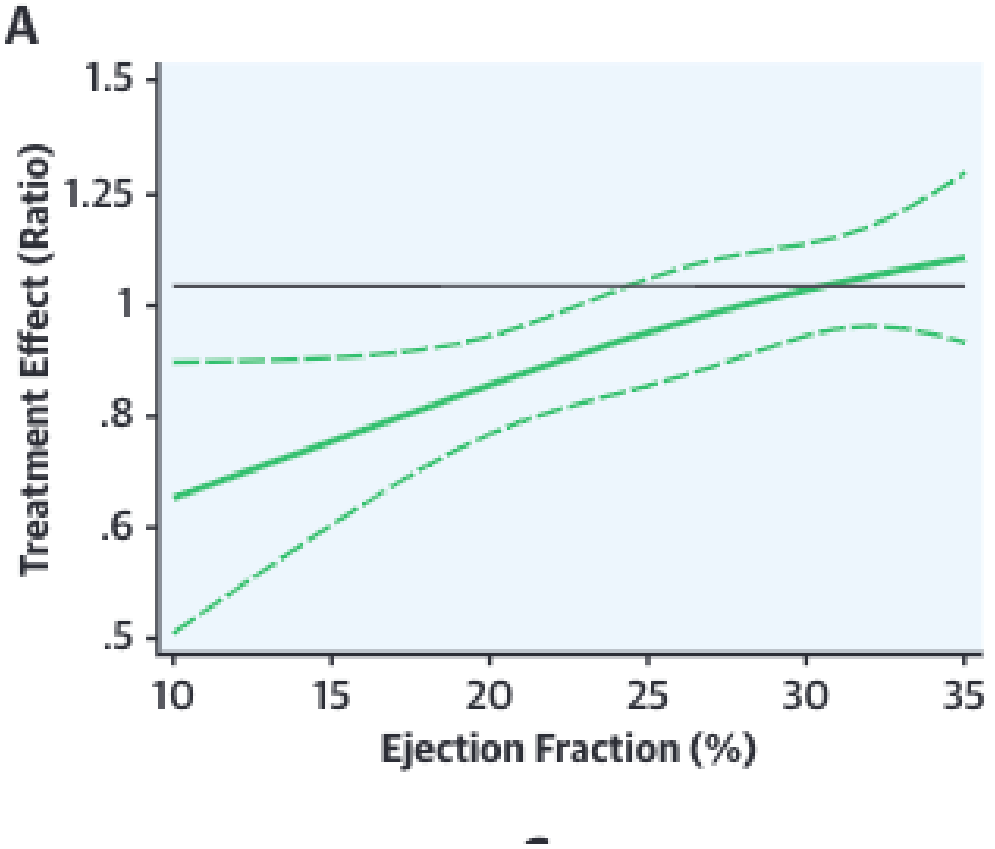
Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

Teerlink, J.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(2):97-108.

GALACTIC HF
«The lower the EF, the better…»





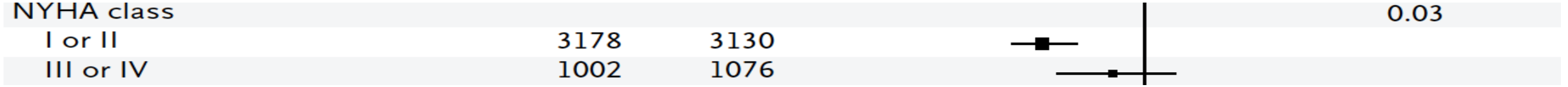
Azienda Ospedaliera
Papa Giovanni XXIII
Bergamo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

Teerlink JR, et al. *JACC* 2021

NYHA III-IV in RCTs in HFrEF

PARADIGM-HF



DAPA-HF

GALACTIC

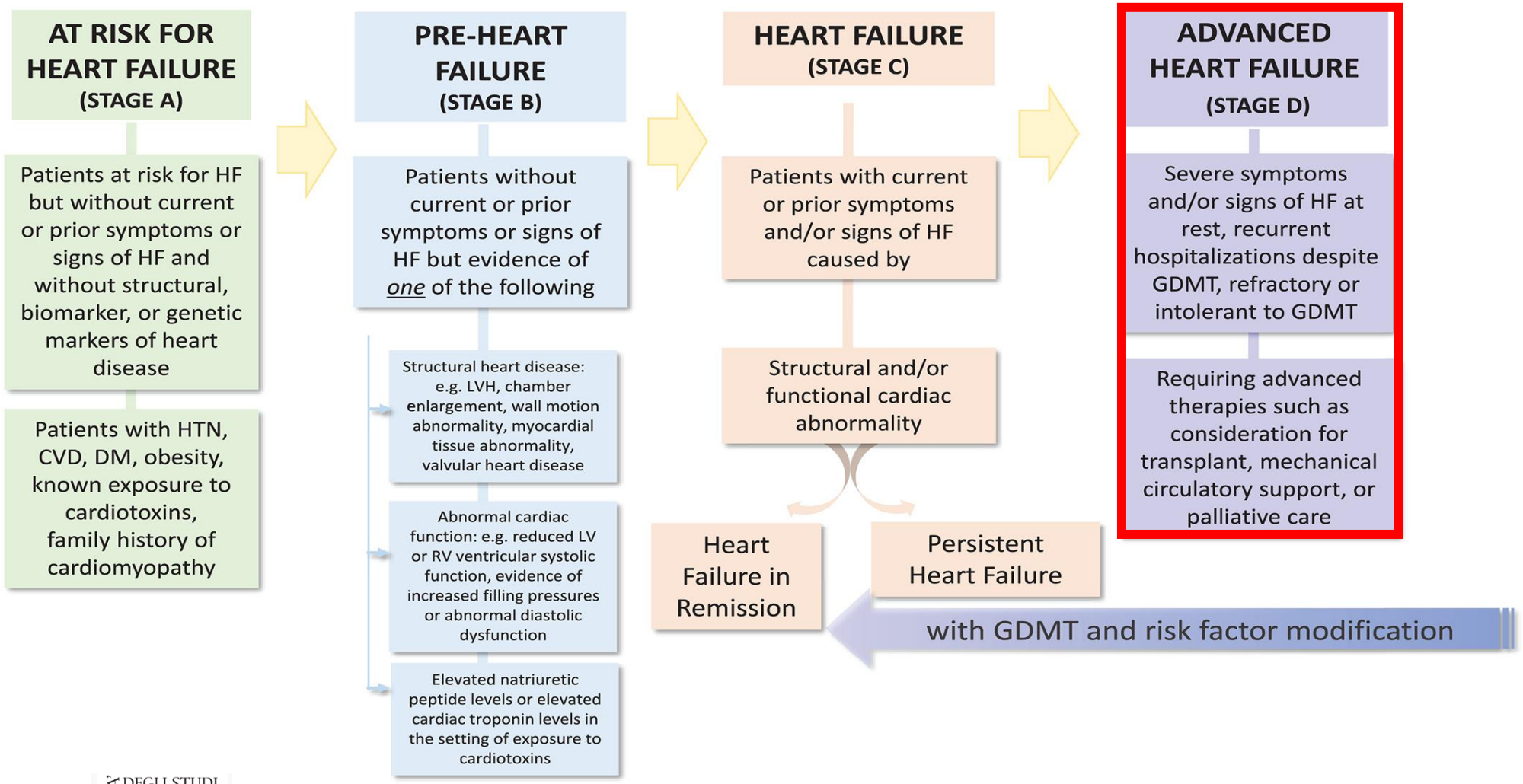
EM

VICTORIA

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

Universal classification of Heart Failure



Bozkurt B et al Eur J Heart Fail 2021

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

Università degli Studi di Milano Bicocca

CONCLUSIONI

- Omecamtiv mecarbil è il **primo della classe** dei **MIOTROPI**, che ha la caratteristica di agire direttamente sul meccanismo contrattile del cuore senza aumentare il consumo di ossigeno.

- OM ha determinato una **limitata** minore incidenza di eventi per scompenso cardiaco e morte CV**, essenzialmente** legata alle ospedalizzazioni per scompenso.

- La terapia con OM è risultata in una maggiore riduzione degli eventi in pazienti con **più bassa FEVS** al baseline.

- OM **non effetti** su pressione arteriosa, funzione renale e potassio.

- **Possibili limitazioni** nell'uso: titolazione complicata (concentrazione plasmatica), FA (variabilità battito-battito, elevate FC).

- Necessità di **più dati (nello SC avanzato ?)** e forse di studi su **altri miotropi**