

L'ATTIVATORE DELLA MIOSINA: UN ALTRO PASSO IN AVANTI NELLA TERAPIA DELLO SCOMPENSO?

R. Abete, A. Iacovoni, M. Senni

**Dipartimento Cardiovascolare,
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo.**

Abstract

Gli attivatori selettivi della miosina cardiaca costituiscono una nuova classe di farmaci in grado di incrementare la contrattilità cardiaca in maniera indipendente dalle concentrazioni intracellulari di calcio. Nello studio GALACTIC-HF, il primo di questa classe di molecole, omecamtiv mecarbil, è stato confrontato con lo standard of care secondo le attuali Linee Guida, evidenziando una riduzione significativa dell'endpoint composito di primo episodio di scompenso cardiaco o mortalità per cause cardiovascolari nei pazienti esposti al trattamento rispetto al placebo. In particolare, l'effetto è risultato più accentuato per valori decrescenti di frazione d'eiezione, suggerendo un potenziale ulteriore beneficio degli attivatori selettivi della miosina cardiaca in questa categoria di pazienti.

Introduzione e meccanismo d'azione

Gli attivatori della miosina cardiaca costituiscono una nuova classe di inotropi che migliorano la contrattilità miocardica stimolando in maniera diretta la funzione dei sarcomeri cardiaci ¹. Omecamtiv Mecarbil (OM), primo di questa classe di principi attivi, incrementa la contrattilità cardiaca mediante interazione selettiva con la miosina cardiaca, aumentando il numero di molecole disponibili al legame con l'actina e producendo un quantitativo maggiore di energia all'avvio della sistole, il tutto senza determinare un aumento del consumo di calcio e di ossigeno a livello cardiaco. OM non modifica il meccanismo contrattile né altera la struttura della miosina, ma si lega ad un sito allosterico che stabilizza la molecola massimizzando il numero di interazioni atto-miosiniche ed incrementando quindi il quantitativo di energia generato ad

ogni sistole ventricolare². Queste osservazioni, insieme ai risultati di studi pre-clinici in cui la somministrazione endovenosa di OM si associava ad un significativo miglioramento della performance cardiaca³, hanno accresciuto l'interesse di questa classe di molecole nell'ambito della terapia dell'insufficienza cardiaca. Nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) arruolati nello studio COSMIC-HF, la somministrazione di OM per 20 settimane è stata associata ad aumento della gittata sistolica, miglioramento dello strain miocardico, riduzione dei volumi telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro (LVEDV, LVESV), miglioramento della Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (FEVS) insieme con riduzione significativa dei peptidi natriuretici e della frequenza cardiaca⁴.

Lo studio GALACTIC-HF: aspetti metodologici

Sulla base di queste osservazioni, è stato disegnato il trial GALACTIC-HF, con lo scopo di valutare l'impatto dell'aggiunta di una terapia con OM allo standard of care farmacologico e strumentale della terapia dell'HFrEF sugli eventi di scompenso cardiaco e morte cardiovascolare.

I pazienti arruolati nel GALACTIC-HF sono stati randomizzati 1:1 a OM vs placebo e assegnati ad una dose di 25 mg, 37.5 mg o 50 mg bid sulla base del dosaggio dei livelli plasmatici del principio attivo. La somministrazione del prodotto è stata sospesa in caso di quadri compatibili con ischemia o infarto miocardico acuto. L'endpoint primario era un composito di primo evento di HF (necessità di visita clinica urgente, accesso in pronto soccorso, peggioramento del compenso con necessità di dosi maggiori di diuretico o ospedalizzazione per HF) e primo evento di morte cardiovascolare. Outcome secondari comprendevano invece morte cardiovascolare, cambiamenti nello score del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) dal baseline alla 24ma settimana, prima ospedalizzazione per HF e morte per tutte le cause.

I pazienti oggetto di studio erano in classe NYHA II (53%), III (44%), IV (3.0%), presentavano una FEVS inferiore o uguale a 35% (valore medio 26.5 ± 6.3%) e concentrazioni plasmatiche NT-proBNP moderatamente elevate. I criteri di esclusione includevano instabilità emodinamica necessitante di supporto meccanico al circolo o di inotropi per via endovenosa, Pressione Arteriosa Sistolica (PAS) inferiore ad 85 mmHg, una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <20 ml/min, una sindrome coronarica acuta oppure una recente procedura di rivascularizzazione miocardica programmata.

Risultati ed analisi dello studio

Nel GALACTIC-HF sono stati arruolati 8.256 pazienti. Nell'arco di una mediana di 21.8 mesi, l'outcome primario di una prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco o morte per cause cardiovascolari si è verificato in 1.523 di 4.120 (37%) pazienti trattati con OM e in 1.607 di 4.112 (39%) pazienti esposti al placebo, mostrando una riduzione del rischio relativo del 8% statisticamente significativa ($p=0.025$) (fig. 1). Per quanto riguarda gli outcomes secondari, non si sono osservate differenze statisticamente significative in termini di morte cardiovascolare (19.6% nel gruppo OM vs 19.4% nel gruppo

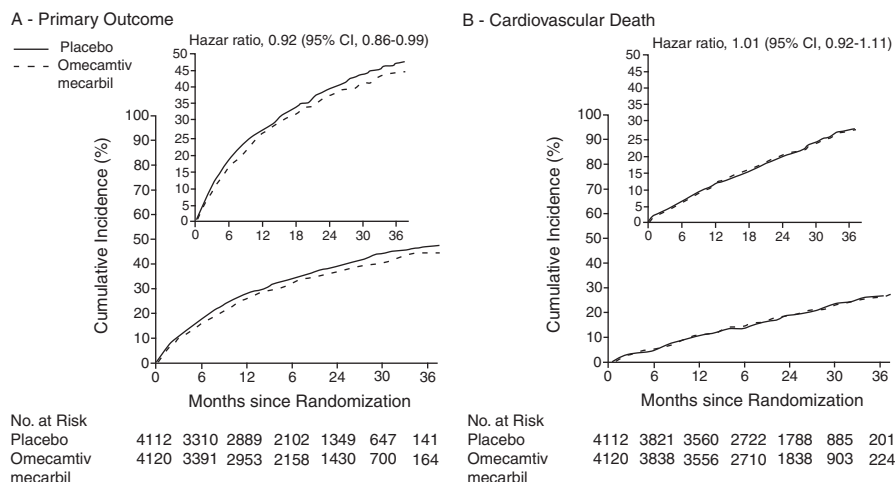


Fig. 1. Incidenza cumulativa dell'outcome primario.

placebo, $p=0.86$), incidenza della prima ospedalizzazione per HF (27.7% nel gruppo OM vs 28.7% nel gruppo placebo) e la morte per tutte le cause (25.9% nel gruppo OM vs 25.9% nel gruppo placebo). Mentre vi è stata una variazione significativa della qualità della vita secondo lo score del KCCQ tra il baseline e la 24ma settimana di osservazione a favore di OM ($p=0.028$) (tab. I).

Oltre il 70% dei pazienti aveva una FEVS inferiore al 30%, i soggetti con FEVS inferiore erano in media più giovani, più frequentemente di sesso ma-

Tabella I - Endpoint primari e secondari.

Variabile	Omecamtiv vs Mecarbil (N=4120)	Placebo (N=4112)	Hazard ratio o differenza (95% IC)	P. Value
<i>Outcome primario</i>				
composito - N (%)	1523 (37)	1607 (39.1)	0.92 (0.86 - 0.99)	0.025
Morte cardiovascolare come primo evento	346 (8.4)	371 (9.0)		
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco come primo evento	1107 (26.9)	1133 (27.6)		
Visita urgente per scompenso cardiaco come primo evento	70 (1.7)	103 (2.5)		
<i>Outcome secondari</i>				
Morte cardiovascolare - N (%)	808 (19.6)	798 (19.4)	1.01 (0.92 - 1.11)	0.86
Variazione KCCQ a 24 settimane				0.03
- Ricoverati	23.7 + 0.7	21.2 + 0.7	2.5 (0.5 - 4.5)	
- Ambulatoriali	5.8 + 0.3	6.3 + 0.3	-0.5 (-1.4 - 0.5)	
Prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco	1142 (27.7)	1179 (28.7)	0.95 (0.87 - 1.03)	NA
Morte per tutte le cause - N(%)	1067 (25.9)	1065 (25.9)	1.00 (0.92 - 1.09)	NA

schile e di etnia non caucasica. Inoltre, i pazienti con valori più bassi di FEVS avevano più frequentemente un'etiologia non ischemica, classe funzionale NYHA più avanzata (in media III-IV), Body Mass Index (BMI) inferiore, PAS più bassa, frequenza cardiaca più elevata, valori medi più elevati di NT-proBNP e di Troponina I, e meno frequentemente avevano comorbidità quali malattia coronarica, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2 o fibrillazione/flutter atriale. Valori più bassi di FEVS erano inoltre associati ad una peggior qualità di vita secondo quanto stabilito dal KCCQ, prevalentemente nei pazienti arruolati durante ricovero ospedaliero, mentre non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda i pazienti ambulatoriali. Inoltre, quanto più bassa era la FEVS, maggiore risultava l'incidenza degli outcomes primari e secondari analizzati dallo studio (fig. 2).

Come si è detto, OM ha ridotto in maniera statisticamente significativa l'endpoint primario del tempo al primo evento di HF e di morte per cause cardiovascolari; nell'analisi statistica pre-specificata effettuata è stata inoltre valutata l'incidenza dell'outcome primario in due sottogruppi di FEVS al di sopra ed al di sotto del valore mediano (<28%), e si è osservata una modifica significativa degli effetti del trattamento con OM da parte della FEVS (p di interazione = 0.004). Nei pazienti con FEVS <28% si è osservata una riduzione del 16% nel tempo al primo evento di scompenso cardiaco o morte per cause cardiovascolari (HR 0.84, 95%CI 0.77-0.92; p = 0.0003) a favore di OM, mentre nessuna differenza è stata riportata nei pazienti con FEVS >28% (HR 1.04, 95%CI 0.94-1.16; p = 0.45). Teerlink et al. hanno dimostrato come l'effetto del trattamento con OM risulti più marcato al ridursi della FEVS: considerando quattro quartili di FEVS, in quello minore (FEVS <22%), OM ha prodotto una riduzione assoluta dell'endpoint primario del 7.4% per 100 pazienti-anno, con un number needed to treat di 11.8 su 3 anni per prevenire un evento ⁷.

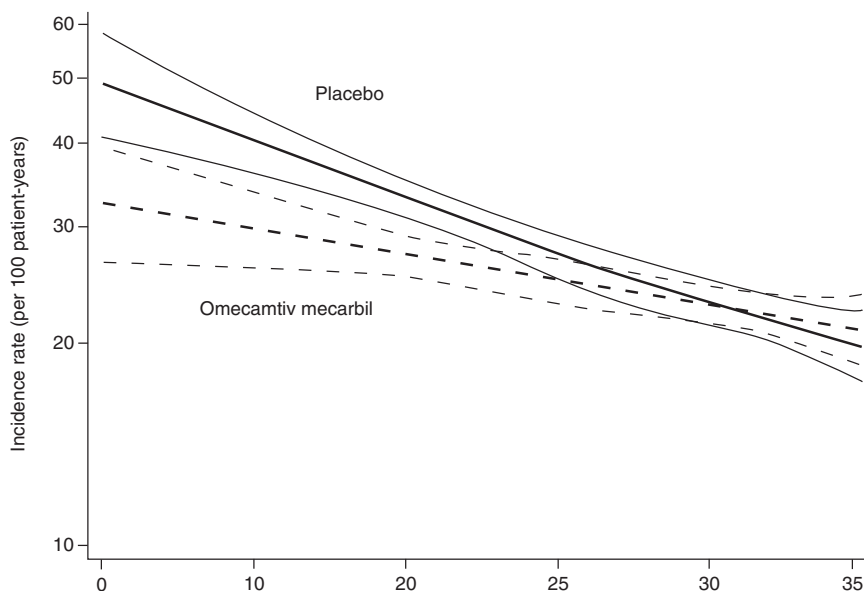


Fig. 2. Incidenza dell'outcome primario stratificata in base alla frazione di eiezione

Coerentemente con gli effetti sull'endpoint primario, il tasso di incidenza delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco aumenta al diminuire della FEVS sia nel gruppo OM che nei pazienti esposti al placebo, ma è stato significativamente influenzato dal trattamento con OM, e ha mostrato una riduzione progressivamente maggiore della differenza assoluta per valori decrescenti di FEVS.

Altri outcomes di interesse includono gli effetti di OM sui parametri vitali e su determinati dati di laboratorio (tab. II). Non sono state osservate differenze nelle variazioni di PAS tra il baseline, la 24ma o la 48ma settimana di studio tra il gruppo OM e il placebo; la frequenza cardiaca è risultata leggermente minore nel gruppo OM rispetto al placebo nei due momenti di osservazione sopra citati. La riduzione dei livelli di NT-proBNP alla 24ma settimana rispetto al baseline è stata maggiore del 10% nel gruppo OM rispetto al placebo.

Tabella II - Dati di laboratorio e parametri vitali.

<i>Variabile</i>	<i>Omecamtiv vs Mecarbil (N=4120)</i>	<i>Placebo (N=4101)</i>	<i>Rischio relativo o differenza (95% IC)</i>
<i>Variazioni dal baseline</i>			
<i>Pressione arteriosa sistolica</i>			
- Settimana 24	1.4 ± 15.3	1.5 ± 15.6	-0.1 (-0.9 a 0.6)
- Settimana 48	2.0 ± 16.1	1.9 ± 16.0	0.2 (-0.6 a 1.0)
<i>Frequenza cardiaca</i>			
- Settimana 24	-2.1 ± 12.6	-0.5 ± 12.8	-1.6 (-2.2 a -1.0)
- Settimana 48	-2.0 ± 13.1	-0.2 ± 13.2	-1.8 (-2.4 a -1.1)
<i>Potassio</i>			
- Settimana 24	-0.01 ± 0.57	-0.01 ± 0.57	0.00 (-0.03 a 0.03)
- Settimana 48	-0.03 ± 0.59	-0.02 ± 0.58	-0.01 (-0.04 a 0.02)
<i>NT-proBNP</i>			
- Settimana 24	-251 (-1180 a 295)	-180 (-915 a 441)	0.90 (0.86 a 0.94)
<i>Troponina I</i>			
- Settimana 24	4 (-2 a 21)	0 (-9 a 8)	4 (3 a 5)
- Settimana 48	2 (-4 a 18)	0 (-9 a 8)	2 (1 a 3)

Per quanto riguarda i dati di safety, la frequenza degli eventi ischemici cardiaci e delle aritmie ventricolari non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi (tab. III). Non sono inoltre state osservate differenze significative per quanto riguarda la creatininemia e la potassiemia nei due gruppi di studio.

Discussione

Nello studio GALACTIC-HF, nei pazienti trattati con OM si è osservata, rispetto al placebo, una riduzione dell'8% del rischio relativo (differenza assoluta del 2.1%) dell'endpoint primario composito di eventi di scompenso cardiaco o di morte per cause cardiovascolari. Questi effetti si sono verificati in assenza di un incremento significativo nel rischio di eventi ischemici, aritmie

Tabella III - Dati di sicurezza.

<i>Variabile</i>	<i>Omecamtiv vs Mecarbil (N=4110)</i>	<i>Placebo (N=4101)</i>	<i>Rischio relativo o differenza (95% IC)</i>
<i>Aritmie cardiache</i>			
Tachiaritmie ventricolari	290 (7.1)	304 (7.4)	0.95 (0.82 a 1.11)
Aritmie necessitanti trattamento urgente	119 (2.9)	127 (3.1)	0.93 (0.73 a 1.20)
<i>Eventi ischemici</i>			
Infarto miocardico	122 (3.0)	118 (2.9)	1.06 (0.87 a 1.29)
Ricovero per angina instabile	115 (2.8)	117 (2.9)	1.06 (0.87 a 1.29)

ventricolari, morte per cause cardiovascolari o per tutte le cause. Questa significativa seppur modesta riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario si è osservata sia nei pazienti ricoverati che in quelli ambulatoriali; gli effetti favorevoli sono stati osservati nei diversi sottogruppi, ma una possibile eterogeneità di effetto è stata suggerita da un effetto del trattamento potenzialmente maggiore nei pazienti con FEVS inferiore al 28%. Queste osservazioni sono in realtà biologicamente plausibili, dal momento che OM impatta in maniera specifica sulla contrattilità cardiaca, rendendo l'effetto più evidente quanto minore è la FEVS. Analisi aggiuntive saranno necessarie per identificare, tra i pazienti con frazione di eiezione superiore al 28%, quelli che potrebbero derivarne i maggiori benefici. Sebbene OM non abbia ridotto la mortalità cardiovascolare, in linea con i risultati complessivi del GALACTIC-HF, OM non ha avuto effetti avversi sulla pressione arteriosa, sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia, o sulla funzione renale a prescindere dai valori di FEVS. La piccola riduzione della frequenza cardiaca, ritenuta secondaria alla mancanza dell'effetto simpaticomimetico, era coerente con i diversi valori di FEVS. Come notato in studi precedenti, nei pazienti in studio è stato osservato un lieve incremento della Troponina indipendente dal valore della frazione di eiezione; tuttavia tale incremento non è risultato essere clinicamente significativo⁵. Non sono state osservate differenze nel rischio relativo di eventi avversi derivanti dal trattamento con OM, quali tachiaritmie o eventi ischemici, rispetto al placebo. OM, infatti, agendo come un attivatore selettivo della miosina cardiaca, non ha effetto sulle concentrazioni intracellulari di calcio⁶. Quindi la terapia con OM potrebbe essere avviata in qualsiasi momento del decorso clinico senza interferire con l'inizio o la titolazione delle terapie standard of care.

Conclusioni

Tra i pazienti con HFrEF, quelli che sono stati trattati con OM hanno avuto una minore incidenza di un composito di eventi di scompenso cardiaco o morte per cause cardiovascolari, rispetto al placebo. Nel GALACTIC-HF, la terapia con OM è risultata in una maggiore riduzione degli eventi di scompenso cardiaco in pazienti con valori minori di FEVS al baseline. Combinato con il maggior rischio di eventi in questo sottogruppo di pazienti, il maggiore effetto relativo del trattamento con OM ha comportato una riduzione del rischio assoluto progressivamente maggiore nei pazienti con FEVS inferiore.

Questi risultati supportano il concetto che esistono sottogruppi di pazienti i quali potrebbero ricevere un beneficio maggiore dal trattamento con attivatori diretti della miosina cardiaca.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Potlaka MA, Gottlieb SS, Francis GS, et al.* Cardiac Calcitropes, Myotropes, and Mitotropes: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019 May 14; 73(18):2345-53
- 2) *Planelles-Herrero VJ, Hartman JJ, Robert-Paganin J, Malik FI, Houdusse A.* Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil. *Nat Commun* 2017 Aug 4; 8(1):190
- 3) *Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al.* Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011 Aug 20; 378(9792):667-75
- 4) *Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al; COSMIC-HF Investigators.* Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016 Dec 10; 388(10062):2895-2903
- 5) *Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al.* Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1444-55
- 6) *Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al.* Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331:1439-43
- 7) *Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al.* Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients treated with Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol* 2021 Apr; 28:S0735-1097(21)04932-9